

UNTERSUCHUNGEN DER AKTIVITÄT DES Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORT-
SYSTEMS AM HUMANERYTHROZYTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON
ESSENTIELLER HYPERTONIE, LANGZEITIGER DIURETIKAEINNAHME,
AKUTER UND CHRONISCHER HYPOKALIÄMIE

Wolfgang - Michael Franz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554630_0010

Aus der Medizinischen Klinik I der Universität München

Klinikum Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. med. G. Riecker

UNTERSUCHUNGEN DER AKTIVITÄT DES Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORT-
SYSTEMS AM HUMANERYTHROZYTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON
ESSENTIELLER HYPERTONIE, LANGZEITIGER DIURETIKAEINNAHME,
AKUTER UND CHRONISCHER HYPOKALIÄMIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von

Wolfgang - Michael Franz

aus

München

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.E.Erdmann

1.Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.G.Riecker

2.Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.J.Duhm

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.Juli 1986

Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1 Die Bedeutung von Lithium in der Medizin	1
1.1.1. Anwendung von Lithiumsalzen in der Psychiatrie	2
1.1.2. Bedeutung des intraerythrozytären Lithiumgehalts	3
1.1.3. Bedeutung des Lithiumverteilungsquotienten	4
1.2. Transportmechanismen für Lithium an der menschlichen Erythrozytenmembran	6
1.2.1. Das Ouabain - sensitive Na^+ - K^+ - ATPase - System	7
1.2.2. Das Natrium - Lithium - Gegentransportsystem	8
1.2.3. Transport von Natrium und Lithium über ein Anionen- austauschsystem	10
1.3. Dynamik der Mechanismen der Lithiumverteilung an der Erythrozytenmembran	12
1.4. Veränderte Aktivitäten des Natrium - Lithium - Gegen- transportsystems	14
1.4.1. Bei affektiven Psychosen	15
1.4.2. Bei essentieller Hypertonie	15
1.4.3. Während der Schwangerschaft	16
1.4.4. Durch Hämodialyse und Ultrafiltration	17
1.4.5. Bei chronisch hypokaliämischer Stoffwechsellage	18
1.5. Fragestellung	20
2. EXPERIMENTELLER TEIL	
2.1. Materialien	22
2.1.1. Diuretika	22

2.1.1.1.	Hydrochlorothiazid	22
2.1.1.2.	Piretanid	22
2.1.2.	Chemikalien	23
2.2.	Versuchspersonen	23
2.2.1.	Normalkollektiv	23
2.2.2.	Patientenkollektiv	24
2.2.2.1.	Essentielle Hpertoniker	24
2.2.2.2.	Langzeitige Diuretikaeneinnahme	24
2.2.2.3.	Chronische Hypokaliämie	25
2.2.2.4.	Akute Hypokaliämie	25
2.2.2.5.	Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportes	25
2.2.2.6.	Patienten mit "erhöhten" oder "erniedrigten" Kationenkonzentrationen	26
2.2.3.	Die Probanden des "Hydrochlorothiazidkollektivs"	26
2.2.4.	Die Probanden des "Piretanidkollektivs"	27
2.3.	Bestimmung des Gesamtkörperkaliums mit Hilfe des Body - Counters	28
2.4.	Messung des Na^+ - Li^+ - Gegentransports an Human-erythrozyten nach der Methode von Canessa	30
2.5.	Bestimmung der Glykosidrezeptoren an menschlichen Erythrozyten mit ^3H - Ouabain nach der Methode von Erdmann	33
2.6.	Statistik	35
3.	ERGEBNISSE	
3.1.	Intraindividuelle Streuung der Versuchsmethode	37
3.1.1.	Bei der im Erythrozyten gemessenen Na^+ -, K^+ - und Li^+ - Konzentration sowie der Na^+ - Li^+ -Gegen-transportrate	38
3.1.2.	Bei dem Gesamtkörperkalium	38
3.2.	Interindividuelle Variabilität der Meßdaten bei Normalpersonen	39
3.2.1.	Bei der im Erythrozyten gemessenen Na^+ -, K^+ - und Li^+ - Konzentration sowie der Na^+ - Li^+ - Gegen-transportrate	39
3.2.2.	Bei dem Gesamtkörperkaliumgehalt	40

- III -

3.3.	Querschnittstudie über den Einfluß verschiedener Parameter auf die Erhöhung der Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems	42
3.4.	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Diuretika, Elektrolythaushalt und Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem	45
3.4.1.	Parameter für den Kaliumhaushalt	46
3.4.1.1.	Verlauf des Plasmakaliumspiegels	46
3.4.1.2.	Verlauf der intraerythrozytären Kaliumionenkonzentration	47
3.4.1.3.	Verlauf des Gesamtkörperkaliumgehalts	47
3.4.1.4.	Verlauf der Anzahl an Glykosidbindungsstellen	48
3.4.2.	Parameter für den Natriumhaushalt	49
3.4.2.1.	Verlauf des Plasmanatriumspiegels	49
3.4.2.2.	Verlauf der intraerythrozytären Natriumionenkonzentration	49
3.4.3.	Verlauf des Lithiumioneneinstroms	50
3.4.4.	Verlauf der Na^+ - Li^+ - Gegentransportaktivität	50
4.	DISKUSSION	52
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	LITERATURVERZEICHNIS	71
7.	ANHANG	94
8.	DANKSAGUNG	165
9.	LEBENS LAUF	166

1. EINLEITUNG

1.1. DIE BEDEUTUNG VON LITHIUM IN DER MEDIZIN

Das chemische Element Lithium, Li, mit der Ordnungszahl 3 und der Massenzahl 6,94 fügt sich als erster Vertreter in die Reihe der Alkalimetalle. Es geht aufgrund seiner Elektronenkonfiguration $1s^2 2s^1$ vornehmlich ionische Verbindungen ein.

In der Medizin werden ausschließlich Lithiumsalze, wie Lithiumcarbonat (Li_2CO_3) und Lithiumacetat ($\text{LiC}_2\text{H}_3\text{O}_2$) verwendet (29). Im Organismus liegen die Salze im dissoziierten Zustand vor. Denn erst in seiner Edelgaskonfiguration entfaltet das Lithiumion, Li^+ , seine Wirkung. Diese wird im Zusammenhang mit der engen Verwandtschaft zu den im Körper wichtigen Ionen der Alkalireihe, Natrium und Kalium, sowie der Erdalkalimetalle, Magnesium und Kalzium, gesehen.

1.1.1. ANWENDUNG VON LITHIUMSALZEN IN DER PSYCHIATRIE

Trotz verschiedener Versuche Lithiumsalze in der Medizin einzusetzen (79, 86, 161), gelang es erst 1949 John Cade (17), einem Psychiater aus Australien, die heilende Wirkung bei manischen Patienten zu nutzen. Er konnte nachweisen, daß Lithium die manische Erregung verringert. Erst später (6, 25, 54, 63, 144) wurde ein prophylaktischer Effekt sowohl bei manischen als auch bei depressiven Erkrankungen festgestellt. Heute werden Lithiumsalze als Dauertherapeutikum bei manisch - depressiven Erkrankungen eingesetzt. Im Durchschnitt befindet sich wahrscheinlich ein Mensch von 2000 der deutschen Bevölkerung unter Lithiumbehandlung (146).

Bei der prophylaktischen Anwendung von Lithiumsalzen gibt es jedoch starke individuelle Unterschiede (113, 144). Sie äußern sich sowohl in Bezug auf den optimalen Serumlithiumspiegel, als auch auf die Lithiumdosis, die für das Erreichen eines bestimmten Lithiumspiegels notwendig ist. So ist es nötig, eine Erhaltungsdosis, die mit den geringsten Nebenwirkungen den besten Schutz gegen Rückfälle gewährleistet, zu finden. Dazu wird als Parameter für die Lithiumdosis ein Lithiumspiegel herangezogen, der zwischen 0,8 und 1,2 mmol/l liegen soll (80, 98, 144, 145).

Ein Abfallen der Lithiumkonzentration unter den optimalen Serumlithiumspiegel äußert sich in Rückfällen, ein Überschreiten zeigt sich in Nebenwirkungen bis hin zur Lithiumintoxikation, die zum Tod führen kann. Dabei handelt es sich bei den Nebenwirkungen hauptsächlich um gastro - intestinale Symptome, wie Brechreiz, leichten Bauchschmerz, weichen Stuhl, neurologische Symptome, wie Händetremor und Muskelschwäche, und nephrologische Symptome, wie Polyurie und Polydipsie (144).

1.1.2. BEDEUTUNG DES INTRAERYTHROZYTÄREN LITHIUMGEHALTES

Um eventuell genauere Parameter zur Einstellung der Lithiumtherapie bei manisch - depressiven Patienten zu bekommen oder die Beurteilung von Nebenwirkungen und Intoxikationen verbessern zu können, widmete man sich vermehrt der Bestimmung der Lithiumkonzentration im Erythrozyten unter Langzeittherapie. Man erwartete zunächst eine passive Verteilung der monovalenten Kationen zwischen Extrazellulärraum und Erythrozyten. Diese würde einer 1,5 mal so großen intrazellulären Lithiumkonzentration gegenüber der Plasmalithiumkonzentration entsprechen (83). Die Berechnung bezieht sich entsprechend dem Donnan - Gleichgewicht auf das Zellwasser bei extrazellulärem pH von 7,4.

Bei zahlreichen Untersuchungen zeigte sich jedoch, daß der intraerythrozytäre Lithiumgehalt etwa 1/3 bis 1/2 der Plasmakonzentration betrug (54, 82, 107, 116). Dasselbe Verteilungsmuster von Lithiumionen zeigte sich auch an verschiedenen anderen Geweben (42, 54, 83, 98, 107, 109, 113, 114, 143, 150, 154, 168). Daraus zog man den Schluß, daß Li^+ , da es nicht an Plasmaproteine gebunden ist (80), aus der Zelle gegen einen elektrochemischen Gradienten transportiert wird.

Für die medikamentöse Einstellung von Patienten brachte die Bestimmung der intraerythrozytären gegenüber der standardisierten Plasmakonzentration keine Vorteile (2). Jedoch erwies sich die Bestimmung der absoluten Höhe der Lithium - Erythrozytenkonzentration für die Abschätzung von Nebenwirkungen und fraglichen Lithiumintoxikationen als sehr nützlich (38). Werte von 0,40 - 0,60 mmol/l gingen meist mit Nebenwirkungen einher (2, 90). Ab

einem Serumlithiumspiegel von 1,3 mmol/l kann es zur Intoxikation kommen. Sie äußert sich vor allem neurologisch. Die Symptome sind Rigor, bei gesteigerten Eigenreflexen, Tremor oder fascikuläre Zuckungen der Muskulatur, und Streckkrämpfe der Arme und Beine. Bei sehr schwerer Intoxikation kann es zum Koma oder einem Volumenmangelschock durch die gesteigerte Diurese kommen (144).

1.1.3. BEDEUTUNG DES LITHIUMVERTEILUNGSQUOTIENTEN

Die Bedeutung des Lithiumverteilungsquotienten (intrazellulär / extrazellulär) schien am größten zu sein. Er wurde als Indikator zur Abschätzung der Therapiechancen gesehen (38, 54, 64, 113, 115, 117). Es konnten erhebliche interindividuelle Unterschiede in der asymmetrischen Lithiumverteilung an der Erythrozytenmembran in vivo (82, 107, 113, 114) als auch in vitro nachgewiesen werden (83, 109, 111, 141). Die intraindividuelle Li^+ -Verteilung blieb nahezu konstant (40, 82, 83, 137).

Bei Patienten mit affektiven Psychosen wurde ein erhöhter Lithiumverteilungsquotient im Verhältnis zu Normalpersonen gefunden (82, 93, 114). Gerade diese Kranken zeigten eine erhöhte Ansprechbarkeit auf die Lithiumtherapie (24, 25, 64, 113, 117). Ebenso wurde eine Änderung der Natriumpermeabilität bei Patienten, die an einer manisch - depressiven Psychose litten, beobachtet (92, 112, 120 9. Dorus (39, 40) versuchte anhand von Zwillingstudien einen Zusammenhang zwischen diesen interindividuell variierenden Lithiumverteilungen und der Genetik nachzuweisen. Mendels & Frazer (113)

führten diese Beobachtungen zu folgender Hypothese:

" Eine Störung im Membrantransport ist mit der Ätiologie einer Untergruppe der manisch - depressiven Krankheit verbunden."

Aufgrund dieser Überlegungen war es wichtig, die Mechanismen, denen die transmembranöse Lithiumverteilung am menschlichen Erythrozyten unterliegt, genauer zu untersuchen. Derjenige Transportmechanismus, der für die interindividuell unterschiedlichen Verteilungsquotienten verantwortlich ist, mußte ermittelt werden.

1.2. TRANSPORTMECHANISMEN FÜR LITHIUM AN DER MENSCH- LICHEN ERYTHROZYTENMEMBRAN

Im allgemeinen sind die Transportprozesse der Alkalimetallionen komplexer Natur. Man kann sie jedoch in Bezug auf Lithium schematisch in drei Elektrolyttransportsysteme unterteilen. Sie lassen sich aufgrund ihrer Transportmechanismen sowie ihrer Empfindlichkeit gegenüber Inhibitoren charakterisieren (42, 43, 83, 85, 125). Zuerst sei jedoch allgemein zwischen den Begriffen aktiver und passiver Transport sowie Austauschdiffusion unterschieden.

Eine entgegen den elektrochemischen Gradienten gerichtete, energieabhängige Ionenbewegung wird als aktiver Transport definiert. Dagegen nennt man die in Richtung des elektrochemischen Gradienten verlaufende Ionenbewegung passiven Transport. Das Wesen beider ist eine Nettoionenverschiebung. Bei der sogenannten Austauschdiffusion hingegen werden Ionen über die Membran transportiert, ohne einen Nettoflux zu erzeugen. So wird beispielsweise Natrium gegen Natrium oder Kalium gegen Kalium transportiert (162).

In den folgenden Kapiteln soll zuerst immer die Funktion der Transportsysteme in Abwesenheit von Lithium und dann erst in Bezug auf das Lithium selbst beschrieben werden.

1.2.1. DAS OUABAIN - SENSITIVE Na^+ - K^+ - ATPASE SYSTEM

Das bisher am eingehendsten charakterisierte Elektrolyttransportsystem stellt die Na^+ - K^+ - ATPase dar (siehe Abbildung 1). Sie befördert unter physiologischen Bedingungen Na^+ aus und gleichzeitig K^+ in die roten Blutkörperchen gegen einen elektrochemischen Gradienten (149). Somit liegt hier ein aktiver Transport vor, welcher seine Energie aus der, auf der Innenseite der Zellmembran ablaufenden, Hydrolyse von ATP in ADP und P_i gewinnt. Pro Molekül ATP werden 3 Moleküle Na^+ aus und 2 Moleküle K^+ in den menschlichen Erythrozyten transportiert (72, 78, 147).

Eine spezifisch hemmende Wirkung auf diesen Transportprozeß zeigen Herzglykoside (139). Ihre spezifische Bindung an die Na^+ - K^+ - ATPase läßt sich nachweisen (55, 56, 57, 77). Die quantitative Bestimmung von Glykosidbindungsstellen und ATPase - Aktivität ermöglicht die Berechnung der pro Enzymmolekül gespaltenen Menge ATP, was eine Aussage über die aktive Kationentransportkapazität zuläßt (57). Nach diesen Berechnungen beträgt der Anteil der Na^+ - K^+ - Pumpe am gesamten Na^+ - Efflux zwischen 60 und 70%, der Anteil am gesamten K^+ - Influx ungefähr 75% (50, 91). Der verbleibende Anteil der Ionenbewegung wird teilweise Ouabain - unempfindlichen Transportmechanismen und der von der Membranpermeabilität abhängigen, passiven Diffusion zugeschrieben.

Den Transportweg der Ouabain - empfindlichen Na^+ - K^+ - ATPase kann Lithium ebenfalls für seinen Einwärtsstrom in Konkurrenz zum Kalium benutzen (49, 125, 134) (siehe Abbildung 2b). In vitro Experimente zeigen, daß Lithium an der Außenseite der Erythrozytenmembran in Abwesenheit von Kalium das Kalium ersetzt (7, 8, 128, 150). Es läßt sich nach Beaugé & Ortiz (7) von einem

Ouabain - empfindlichen Lithiumeinstrom sprechen. Er läßt sich kompetitiv mit Erhöhung des extrazellulären Kaliumgehalts hemmen und stimuliert den Ouabain - sensitiven Na^+ - Efflux im Verhältnis 1 : 1.

Andererseits kann unter Laborbedingungen intrazelluläres Lithium den Ouabain - sensitiven K^+ - Einstrom aktivieren (siehe Abbildung 2a). Der Lithiumtransfer aus den Erythrozyten benötigt die Anwesenheit von extrazellulärem Kalium. So wirkt Lithium in diesem Fall wie Natrium (49).

Da bereits geringe Konzentrationen von Na^+ und K^+ den durch die Na^+ - K^+ - Pumpe vermittelten Li^+ - Transfer inhibieren (49), werden bei therapeutischen Lithium - Dosen die durch die Pumpe vermittelten Lithium - Bewegungen zum allergrößten Teil durch die vorliegenden Konzentrationen von intra - bzw. extrazellulärem K^+ und Na^+ gehemmt. Somit kann die in vivo beobachtete asymmetrische Lithiumverteilung nicht der Ouabain - empfindlichen Na^+ - K^+ - ATPase zugeschrieben werden.

1.2.2. DAS NATRIUM - LITHIUM - GEGENTRANSPORTSYSTEM

Einen anderen Mechanismus für den Transport von Natrium über die Erythrozytenmembran stellt der Na^+ - Na^+ - Gegen-transportweg dar (siehe Abbildung 3a). Er gestattet einen stöchiometrisch äquivalenten Austausch von intrazellulären gegen extrazelluläre Natriumionen, weshalb er nicht für die Aufrechterhaltung des gegen den elektrochemischen Gradienten bestehenden Natriumauswärtsstrom wie die Na^+ - K^+ - ATPase verantwortlich sein kann (50,

155). Jedoch erfüllt dieser Transportweg nicht nur die Aufgabe einer Austauschdiffusion, sondern auch die wichtige Funktion des Lithiumionentransports gegen einen elektrochemischen Gradienten, wodurch es zu einer Nettoionenverschiebung kommt (125, 128) (siehe Abbildung 3b).

Duhm (42) konnte einen Li^+ - Auswärtsstrom bei mit Li^+ - beladenen Erythrozyten gegen einen elektrochemischen Gradienten messen, der sich unter Zugabe von Ouabain oder herabgesetzten ATP - Spiegeln nicht erheblich veränderte. Ersatz von extrazellulärem Natrium durch Kalium, Rubidium, Magnesium, Kalzium oder Cholin verhinderte die Einstellung eines sonst (in Anwesenheit von Natrium) beobachteten elektrochemischen Lithiumgradienten (128). Weiter beobachtete er, daß der Lithiumverteilungsquotient ($\text{Li}_e^+ / \text{Li}_i^+$) sich proportional zum Natriumverteilungsquotienten ($\text{Na}_e^+ / \text{Na}_i^+$) bei sonst gleichbleibenden extrazellulären Kaliumkonzentrationen verhielt. Es konnte sowohl ein Lithiumeinwärtstransport als auch ein Lithiumauswärtstransport durch die jeweilige Umkehrung des Natriumverteilungsquotienten erreicht werden. Diese Beobachtungen bestätigte Haas (85).

Aufgrund der Ergebnisse folgerte man, daß der aktive Li^+ - Fluß an der Erythrozytenmembran über einen Na^+ - abhängigen Li^+ - Gegentransport abläuft. Dieser Ouabain - insensitive Na^+ - Li^+ - Gegentransport läßt sich durch Phloretin vollständig und NEM teilweise hemmen (128, 145).

Sarkadi (138) berichtete von seinen kinetischen und stöchiometrischen Untersuchungen an diesem Transportsystem, welches Na^+ gegen Li^+ , Li^+ gegen Li^+ und Na^+ gegen Na^+ jeweils im Verhältnis 1 : 1 über die Erythrozytenmembran austauscht. Die Affinität ist dabei für Li^+ um 15 bis 18 mal größer als für Na^+ , weshalb sich Lithium

immer nach dem Natriumverteilungsquotienten richtet, nicht aber umgekehrt (siehe Tabelle 1).

1.2.3. TRANSPORT VON NATRIUM UND LITHIUM ÜBER EIN ANIONENAUSTAUSCHSYSTEM

Schließlich gibt es an der menschlichen Erythrozytenmembran einen dritten Transportweg passiver Natur (siehe Abbildung 4a und 4b). Er läßt Kationen entlang ihres elektrochemischen Gradienten wandern (71). Dieser Transportweg, der proportional mit der Lithiumkonzentration zunimmt (18, 68, 172), enthält zwei Komponenten: Erstens die passive Diffusion des Lithiumions entlang seines elektrochemischen Gradienten (Leck - Mechanismus); zum zweiten einen linear von der Lithiumkonzentration abhängigen Lithium - Bergab - Transport. Er wird durch Bicarbonat induziert und steigt somit proportional mit der Bicarbonatkonzentration an. Der Effekt einer linearen Steigerung der Erythrozytenmembranpermeabilität für Natrium mit zunehmender Bicarbonatkonzentration, konnte schon früher unter in vitro Bedingungen nachgewiesen werden (68). HCO_3^- wirkt also selektiv permeabel für Li^+ und Na^+ , nicht jedoch für andere Kationen wie K^+ .

Zusätzlich beschrieben Becker und Duhm (9) einen ebenfalls beschleunigenden Einfluß von anderen divalenten Anionen, wie Sulphit, Oxalat, Phosphit und Malonat. Der Effekt dieser Anionen (einschließlich HCO_3^-) vom " Carbonat - Typ " auf den Na^+ - und Li^+ - Influx ist reversibel und wird vollständig durch Inhibitoren des Anionentransportsystems, wie SITS, Phenylbutazon, Phlorizin und Salizylat geblockt (9).

Dies erlaubt den Schluß, daß es sich bei dem " Bicarbonat - abhängigen " Lithiumtransfer um einen " anionischen Kationentransportprozeß " handelt, der sich mit der Bildung von LiCO_3^- - Ionenpaaren unter Benutzung dieses Anionentransportmechanismus erklären läßt (9). Funder & Wieth (69, 70) beschrieben die Bedeutung dieses unter in vivo Bedingungen arbeitenden Anionentransportsystems bei der metabolischen Acidose. Sie beobachteten mit steigendem pH eine zunehmende Natriumionenkonzentration im Erythrozyten.

1.3. DYNAMIK DER MECHANISMEN DER LITHIUMVERTEILUNG AN DER ERYTHROZYTENMEMBRAN

Nach der Beschreibung der Transportmechanismen für Lithium an der Erythrozytenmembran ergibt sich folgendes Bild (siehe Abbildung 5): Unter normalen physiologischen Bedingungen und therapeutischen Lithiumspiegeln existieren für den Li^+ - Einwärtsstrom zwei Transportsysteme; das des passiven Transports, welches seine Geschwindigkeit proportional zur Lithiumkonzentration steigert (44), und das Ouabain - empfindliche Na^+ - K^+ -ATPase - System, bei dem Lithium stellvertretend für Kalium wirkt (44, 125). Jedoch ist zu beachten, daß aufgrund der im Plasma vorhandenen Natrium - und Kaliumkonzentrationen der zuletztgenannte Transportmechanismus für Lithium über 90% gehemmt wird (44).

Für den Lithiumauswärtsstrom ist allein das Natrium - abhängige Lithiumgegentransportsystem verantwortlich (41, 43, 85), welches durch Phloretin vollständig hemmbar ist (125, 157).

Es wird nun verständlich, daß sich Veränderungen in diesem System der verschiedenen Transportsysteme in einem erhöhten oder erniedrigten Lithiumverteilungsquotienten niederschlagen. Arbeitete beispielsweise das Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem allein und der passive Li^+ - Einstrom über den erwähnten Leckmechanismus wäre nicht vorhanden, so würde man einen Lithiumverteilungsquotienten, der identisch mit der Natriumverteilung ist, erwarten. Dieser wäre 0,06 (124) (siehe Abbildung 6). Im umgekehrten Falle würde die Lithiumverteilung ausschließlich vom Donnan - Gleichgewicht bestimmt werden. Der Quotient hätte dann einen Wert von 1,0 (155).

Der Lithiumverteilungsquotient nimmt jedoch bei den meisten Menschen Werte zwischen 0,3 - 0,5 an. wobei es erhebliche interindividuelle Unterschiede gibt, was bereits oben erläutert wurde.

Eine Erhöhung oder Verringerung der Kapazität eines dieser Transportsysteme schlägt sich folglich in einer Veränderung des Lithiumverteilungsquotienten nieder. Die Frage, welches dieser drei Systeme eine Aktivitätsänderung bei den verschiedenen Individuen aufweist, ist somit der Schlüssel für die weitere Forschung.

1.4. VERÄNDERTE AKTIVITÄTEN DES NATRIUM - LITHIUM - GEGENTRANSPORTSYSTEMS

Duhm & Becker (45) fanden in einer Studie an gesunden Probanden, daß bei dem Lithiumeinwärtstransport weder mittels Na^+ - K^+ - ATPase noch mittels Leckmechanismus oder des "Bicarbonat - abhängigen Lithiumtransfers" inter-individuelle Unterschiede auftreten. Hingegen ließen sich beim Lithiumauswärtstransport unterschiedliche Aktivitäten bei den Normalpersonen nachweisen.

Da das Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem (siehe Abbildung 5) allein für den Lithiumefflux verantwortlich ist, muß seine Aktivitätsveränderung Ursache für die verschiedenen Lithiumverteilungsquotienten sein. In bezug auf die Affinität gegenüber Lithium wurden keine signifikanten interindividuellen Unterschiede beim Gegentransportsystem festgestellt. Somit ist die $v_{\max}$ des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems die interindividuell variierende Größe (siehe Tabelle 1) beim Lithiumverteilungsmuster.

Da sich die individuelle Transportkapazität des Gegentransportsystems bei langzeitigen Beobachtungen (zwei Erythrozytengenerationen) nicht veränderte, nahmen verschiedene Autoren (39, 82, 124, 127, 129) eine erblich bedingte Variante im Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem an der Erythrozytenmembran an.

1.4.1. BEI AFFEKTIVEN PSYCHOSEN

Die Hypothese von Mendels & Frazer (113), daß die Ursache für die Erhöhung des Lithiumverteilungsquotienten bei Patienten mit affektiven Psychosen die Erniedrigung der Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate sei, konnte nun von verschiedenen Autoren (84, 124) bekräftigt werden. Etwa ein Viertel aller manisch - depressiven Kranken zeigt eine signifikante Abnahme des Na^+ - Li^+ - Gegenflusses (124).

Jedoch bleibt die Frage offen, ob die Aktivitätsabnahme durch einen Plasma - oder Zytoplasmafaktor bedingt sei, oder eine angeborene Variante der Erythrozytenmembran vorliege.

1.4.2. BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

Schon seit langem ist bekannt, daß ein erhöhter Natriumkonsum bei der Entwicklung der essentiellen Hypertonie eine Rolle spielt (33). Differenzierter läßt sich sagen, daß das Kochsalz die Entwicklung einer Hypertonie nur bei besonders empfänglichen, das heißt genetisch prädisponierten Menschen begünstigt (133).

1980 entwickelten Canessa & Tosteson (21, 22) eine Versuchsmethode zur Bestimmung der maximalen Na^+ - Li^+ - Gegentransportgeschwindigkeit. Sie konnten nachweisen, daß die mittlere v_{max} des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems in einer Untersuchungsgruppe von 36 Patienten mit essentieller Hypertonie um das mehr als zweifache erhöht ist gegenüber einem 26 - köpfigen Normalkollektiv ohne wesentliche Überlappung der Kollektive. Die erstgradigen Verwandten von acht dieser Patienten wiesen ähnlich hohe

Werte auf. Fünf Patienten mit sekundärer Hypertonie hatten mit dem Normalkollektiv vergleichbare Gegentransportgeschwindigkeiten (22). Aufgrund dieser Ergebnisse folgerte Canessa (22) eine gesteigerte Ouabain - unempfindliche Na^+ - Na^+ - Austauschdiffusion bei essentiellen Hypertonikern.

Woods (175) fand eine erhöhte Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate an Erythrozyten bei normotonen Kindern von essentiellen Hypertonikern, was die Theorie einer genetischen Ursache für einen abnormalen Ionentransport bei der primären Hypertonie unterstützt. Dies würde bedeuten, daß die Messung der Na^+ - Li^+ - Gegentransportgeschwindigkeit ein wertvolles Diagnostikum bei der Früherkennung dieser Krankheit darstellt, falls sie sich als genetischer Marker entpuppen sollte.

1.4.3. WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Während der Schwangerschaft tritt häufig das Krankheitsbild der Spätgestose auf. Sie präsentiert sich in ihrer Symptomentrias der Hypertonie, Proteinurie mit Ödemen. Ihre Ätiologie und Pathogenese sind nach wie vor nicht vollständig geklärt (101). Dies veranlaßte Worlèy (179) zu einer Studie an normalen und hypertensiven schwangeren und nicht schwangeren Frauen. Zu seiner Überraschung fand er bei der Gruppe der Schwangeren, gleich ob Hypertoniker oder Normotoniker, eine signifikant höhere NLG - Rate als bei den Kontrollpersonen. Bemerkenswerte Unterschiede in der Transportrate zwischen Hochdruckpatienten und Normalpersonen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse veranlaßten ihn zu dem Schluß, daß spezielle Hormone, die während der

Schwangerschaft ansteigen, für diesen Effekt verantwortlich sein müssen. Die endokrine Wirkung solle sich in der Zeit der Erythropoese vollziehen.

Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Williams (174). Er beobachtete eine steigende NLG - Rate bei Mädchen während der Pubertät. Beuckelmann (12) konnte nachweisen, daß Frauen unter Einnahme von Antikonceptiva eine erhöhte NLG - Aktivität haben.

Jedoch stehen diese Ergebnisse im Gegensatz zu der These von Woods (176) und Canessa (22), die besagt, daß die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems allein genetisch determiniert sei.

1.4.4. DURCH HÄMODIALYSE UND ULTRAFILTRATION

Für viele nierenkranke Patienten ist die Hämodialyse die einzige lebensrettende Behandlung. Mit diesem Verfahren werden harnpflichtige Substanzen durch Diffusion aus einem blutgefüllten Zellophanschlauch in eine Spüllösung entzogen. Die Zusammensetzung dieser Lösung entspricht in Bezug auf Osmolarität und Elektrolyte der Extrazellulärflüssigkeit (136). Eine kontinuierliche Erneuerung der Flüssigkeit ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Gradienten. Bei der Ultrafiltration erfolgt der Entzug retinierter Flüssigkeit aufgrund einer hydrostatischen Druckdifferenz zwischen Blutkompartiment und Dialysat.

Woods (177) untersuchte an sieben Dialysepatienten mit sekundärer und primärer Hypertonie die Aktivität des NLG - Systems in Abhängigkeit von Hämodialyse und Ultrafiltration. Dabei stellte er eine circa 50% Verringerung der Transportaktivität der Probanden sowohl nach Hämodialyse als auch nach Ultrafiltration fest. Wurden darü-

berhinaus Erythrozyten von Normalpersonen in autologem Plasma, welches zuvor in vitro dialysiert worden war, oder in Plasma von Patienten, die sich gerade einer Hämodialyse unterzogen hatten, vorinkubiert, so zeigten sie ebenfalls einen signifikanten Abfall der NLG - Aktivität (177).

Diese Beobachtungen konnten zweierlei bedeuten; zum einen, daß der Vorgang der Dialyse einen Hemmeffekt auf das Gegentransportsystem hervorruft; zum anderen, daß es einen dialysierbaren Faktor im Plasma gibt, der einen Einfluß auf die Aktivität des untersuchten Transportsystems ausübt. Woods (177) bevorzugte die zuletztgenannte Interpretation, da sich die NLG - Rate von bereits dialysierten Erythrozyten wieder normalisierte, wenn sie mit nicht dialysiertem Plasma inkubiert wurde, und aufgrund der Beobachtung, daß rote Blutkörperchen von Normalpersonen ihre Transportrate vermindern, wenn sie in einem eiweißfreien Elektrolytmedium vorinkubiert werden. So fordert er einen Plasmafaktor, der die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems beeinflusst (177).

Jüngere Studien (11, 151)

stehen jedoch im Widerspruch zu diesen Beobachtungen. Sie stellen einen kurzzeitigen Regulationsmechanismus des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems an der menschlichen Erythrozytenmembran in Frage.

1.4.5. BEI CHRONISCH HYPOKALIÄMISCHER STOFFWECHSELLAGE

Bei chronischer Hypokaliämie bleibt die intraerythrozytäre Kaliumkonzentration trotz niedrigen Serumkaliumspiegels weitgehend in der Norm. Dieser Effekt wird einem Anstieg der Na^+ - K^+ - ATPase - Aktivität, die nach

Kaliumsubstitution langsam wieder in den Normbereich zurückfällt, zugeschrieben (26).

Erdmann (58, 59) konnte bei Patienten mit chronischer Hypokaliämie, die aufgrund langzeitiger Diuretikamedikation oder Laxantienabusus entstanden war, eine deutliche Zunahme der Glykosidrezeptoren, der Na^+ - K^+ - ATPase - Aktivität und des aktiven Na^+ - K^+ - Transportes nachweisen. Diese Effekte werden nicht bei Patienten mit akuter Hypokaliämie beobachtet (62).

Die Tatsache, daß bei chronischen Hypokaliämiepatienten nach entsprechender Kaliumsubstitution die Rezeptorenzahl auf Normwerte absinkt und sich auch die Na^+ - K^+ - ATPase - Aktivität wieder normalisiert (58), spricht für eine mögliche Steuerung des Enzyms durch den Kaliumgradienten. Dies veranlaßte Erdmann (61), sich in einer Studie besonders dem Einfluß von Hypokaliämie auf die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems zuzuwenden. Er konnte eine etwa doppelte Erhöhung der Gegentransportgeschwindigkeit an chronisch hypokaliämischen Patienten, mit einem Serumkaliumspiegel von 3,5 mmol/l, feststellen. Dieses Phänomen wurde an allen Probanden, gleich ob sie primäre oder sekundäre Hypertoniker oder Patienten mit anderen Erkrankungen waren, beobachtet. Es führte zu der Vermutung, daß eine direkte oder indirekte Verbindung zwischen der erhöhten Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems in bezug auf die chronische Hypokaliämie besteht. Jedoch war nicht klar, ob der Zusammenhang auf die chronische Erniedrigung des Kaliumspiegels allein oder die langdauernde Einwirkung der Diuretika zurückzuführen ist. Dieser noch offene Zusammenhang führte zu der Fragestellung meiner Arbeit.

1.5. FRAGESTELLUNG

Im Mittelpunkt steht die Untersuchung der Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems am menschlichen Erythrozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Einflußgrößen.

Die Arbeit umfaßt drei verschiedene Studien. Bei der ersten handelt es sich um eine Querschnittstudie an einem Patientenkollektiv. Die zweite und dritte sind Verlaufs- bzw. Längsschnittstudien an zwei verschiedenen Kollektiven von Normalpersonen.

Unter Querschnittstudie versteht man eine einmalige Untersuchung derselben Merkmale unter möglichst gleichartigen Bedingungen an verschiedenen Probanden. Bei einer Längsschnittstudie handelt es sich um Erhebungen an einer festen Gruppe von Probanden, die in bestimmten Zeitabständen wiederholt werden.

In der Querschnittstudie wurden verschiedene Einflußgrößen, wie der Plasmakaliumspiegel, die Konzentration an Natrium und Kalium im Erythrozyten, der intrazelluläre Lithiumgehalt nach dreistündiger Aufladung unter definierten Bedingungen sowie chronische und akute Hypokaliämie, essenielle Hypertonie und langzeitige Diuretikaeeinnahme mit unterschiedlichen Aktivitäten des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems korreliert.

Mit diesen Untersuchungen sollten folgende Fragen geklärt werden:

- 1.) Zeigt der Na^+ - Li^+ - Gegentransport bei akut hypokaliämischer Stoffwechsellaage eine abnorme Erhöhung?
- 2.) Steht eine Steigerung des Li^+ - Influxes mit einer

Erhöhung der Na^+ - Li^+ - Gegentransportaktivität
in Verbindung?

- 3.) Zeigt der Na^+ - Li^+ - Gegentransport bei chronisch
hypokaliämischer Stoffwechsellage eine abnorme
Erhöhung?
- 4.) Weist die Na^+ - Li^+ - Gegentransportaktivität bei
essentiellen Hypertonikern eine abnorme Erhöhung
auf?
- 5.) Ist eine abnorme Steigerung der Na^+ - Li^+ - Gegen-
transportrate im Zusammenhang mit einer langzei-
tigen Diuretika-einnahme zu sehen?

In den beiden Längsschnittstudien nahmen die Proban-
den über einen definierten Zeitraum täglich ein Diu-
retikum ein. Dabei handelte es sich um Hydrochloro-
thiazid und Piretanid. Während eines Zeitraums wur-
den regelmäßig folgende Parameter mit den Fragestel-
lungen überwacht:

I. Welchen Einfluß haben die oben genannten Diureti-
ka auf den Verlauf

- 1.) des Plasmakaliumspiegels,
- 2.) des intraerythrozytären Kaliumspiegels,
- 3.) des Gesamtkörperkaliums,
- 4.) der Anzahl an Glykosidbindungsstellen an der
Erythrozytenmembran,
- 5.) des Plasmanatriumspiegels
- 6.) des intraerythrozytären Natriumspiegels,
- 7.) des Lithiumeinstroms und
- 8.) der Na^+ - Li^+ - Gegentransportaktivität?

II. Besteht ein Unterschied zwischen den beiden Diu-
retika hinsichtlich der überwachten Parameter?

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. MATERIALIEN

2.1.1. DIURETIKA

2.1.1.1. Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid, welches unter dem Namen Esidrix^R von der Firma CIBA im Handel ist, gehört zu der Gruppe der Benzothiazide. Seine diuretische Wirkung beruht auf der Hemmung der Na^+ - und Cl^- - Resorption in den distalen Tubuli. Daneben steigert es auch die Kaliumausscheidung, weshalb es als kaliuretisch bezeichnet wird. Esidrix^R wurde in der Dosierung von einer Tablette am Morgen, was 25 mg Hydrochlorothiazid entspricht, verabreicht.

2.1.1.2. Piretanid

Piretanid, das unter dem Namen Arelix^R von der Firma Cassella - Riedel zur Verfügung gestellt wurde, gehört zu der Gruppe der stark wirksamen Diuretika, wie Furosemid und Etacrynsäure. Seine diuretische Wirkung kommt durch die Hemmung der Resorption von NaCl + Wasser im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife zustande. Daneben wirkt Piretanid ebenso kaliuretisch. Arelix^R wurde in der Dosierung von einer Tablette täglich, welche 6 mg Piretanid entspricht, appliziert.

2.1.2. CHEMIKALIEN

Zur Durchführung der Versuche wurden von der Firma Merck Magnesiumchlorid (MgCl_2), Cholinchlorid ($(\text{N}(\text{CH}_3)_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{OH}) \text{Cl}$), Lithiumchlorid (LiCl), Kochsalz (NaCl), Glucose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) und Fruktose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), als Puffer Morpholinopropansäure (MOPS) und Trishydroxymethylaminomethan (TRIS) verwendet. Als spezifischer Hemmstoff wurde von der Firma Boehringer - Mannheim Ouabain bezogen. Zur Eichung des Flammenphotometers - Typ V762 - A Firma Eppendorf - (16, 88) benutzte unser Labor Standard - Stammlösung, Natriumkompensationslösung und eine Lithiumkompensationslösung der Firma Eppendorf.

2.2. VERSUCHSPERSONEN

2.2.1. NORMALKOLLEKTIV

Das Normalkollektiv setzte sich aus zehn männlichen (Durchschnittsalter 29 Jahre) und sieben weiblichen (Durchschnittsalter 27 Jahre) Probanden im Alter von 18 bis 38 Jahren zusammen. Bei den einzelnen Personen waren keine Erkrankungen bekannt. In mehrmaligen Routineuntersuchungen wurden keine Blutdruckwerte über 160 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch festgestellt. Aus der Familienanamnese war keine Hochdruckbelastung bekannt. Zu dem Zeitpunkt der Untersuchung nahmen die Probanden keine Medikamente zu sich.

2.2.2. PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv setzte sich aus elf männlichen und sieben weiblichen Probanden im Alter von 41 bis 75 Jahren (Durchschnittsalter 60 Jahre) zusammen. Sie sind einzeln mit Zahlen verschlüsselt in Tabelle 5a + 5b aufgeführt.

2.2.2.1. Essentielle Hypertoniker

In die Gruppe der " essentiellen Hypertoniker " wurden Patienten aufgenommen, die nach eingehender Untersuchung keine Organerkrankung als Ursache für den Hochdruck aufwiesen. Die sieben Männer und vier Frauen waren im Alter zwischen 46 und 75 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre). Alle Patienten dieser Gruppe standen unter antihypertensiver Therapie. Zwei der Patienten standen zusätzlich unter antidepressiver Therapie, weshalb sie nachträglich aus dem Kollektiv herausgenommen wurden.

2.2.2.2. Langzeitige Diuretikaeinnahme

In die Gruppe der Patienten mit " langzeitiger Diuretikatherapie " wurden 13 Patienten aufgenommen. Das Kriterium für die Zuordnung war, ein Diuretikum in Reinform oder ein Kombinationspräparat über lange Zeit (ca. sechs Monate) eingenommen zu haben.

Die meisten Patienten erhielten häufig zusätzliche Präparate wie z.B. Digitalis, Beta - Blocker oder Antihypertensiva. Die acht Männer und fünf Frauen waren im Alter zwischen 41 und 75 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre).

2.2.2.3. Chronische Hypokaliämie

In die Gruppe mit " chronische Hypokaliämie " kamen zehn Patienten, die bei der Aufnahme in die Klinik aufgrund von Laxantien- oder Diuretikaabusus oder wegen langzeitiger Therapie mit kaliuretischem Diuretika, pathologische Serumkaliumspiegel unter 3,5 mmol/l aufwiesen und im Laufe des Klinikaufenthaltes trotz Kaliumsubstitution wiederholt unter die kritische Schwelle von 3,5 mmol/l absanken. Die vier Frauen und sechs Männer waren im Alter zwischen 42 und 71 Jahren (Durchschnittsalter 59 Jahre).

2.2.2.4. Akute Hypokaliämie

In die Gruppe mit " akuter Hypokaliämie " wurden sechs Patienten aufgenommen, welche am Tag der Untersuchung einen Serumkaliumspiegel unter 3,5 mmol/l hatten und gleichzeitig nicht zu der Gruppe der " chronischen Hypokaliämiker " gehörten. Sie waren unterschiedlich an koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus erkrankt. Die eine Frau und die fünf Männer waren im Alter zwischen 41 und 73 Jahren (Durchschnittsalter 59 Jahre).

2.2.2.5. Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportes

Zu den Patienten mit dem Kriterium " erhöhte Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportes " wurden elf Patienten gerechnet. Sie hatten alle Werte, die höher waren als der Mittelwert plus Standardabweichung. Die Mittelwerte wurden geschlechtsspezifisch für das Normalkollektiv ermittelt.

Unter den elf Patienten befanden sich vier Frauen und sieben Männer. Sie waren im Alter zwischen 41 und 71 Jahren (Durchschnittsalter 60 Jahre).

2.2.2.6. Patienten mit " erhöhten " oder " erniedrigten " Kationenkonzentrationen

Bei den Konzentrationen von Natrium, Kalium und Lithium im Erythrozyten wurden die Kriterien " erhöht " bzw. " erniedrigt " angewandt, wenn die Werte höher bzw. niedriger als der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung waren.

2.2.3. DIE PROBANDEN DES " HYDROCHLOROTHIAZIDKOLLEKTIVS "

Das Hydrochlorothiazidkollektiv besteht aus einer Frau und drei Männern im Alter von 23 bis 38 Jahren. Bei den einzelnen Personen waren keine Erkrankungen bekannt. In mehrmaligen Routineuntersuchungen wurden nie Blutdruckwerte über 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch festgestellt. Aus der Familienanamnese war keine Hochdruckbelastung bekannt. Die Probanden nahmen keine weiteren Medikamente ein. Nach mehrmaligen standardisierenden Untersuchungen bekamen die vier Versuchspersonen über einen Zeitraum von vier Monaten täglich eine Tablette Esidrix^R, welche der Menge von 25 mg Hydrochlorothiazid entspricht.

Die Compliance wurde überprüft, indem den Probanden immer nur eine Packung mitgegeben wurde und sie sich nach dem Aufbrauchen der Tabletten melden sollten. Da es sich ausschließlich um Mitarbeiter des Instituts, zwei Ärzte und zwei Doktoranden, handelte, erfolgte die Einnahme des Diu-

retikums mit großer Sorgfalt.

In regelmäßigen Abständen von zwei Wochen unterzogen sich die Versuchspersonen der Blutabnahme.

2.2.4. DIE PROBANDEN DES " PIRETANIDKOLLEKTIVS "

Das Piretanidkollektiv besteht aus einer weiblichen und sechs männlichen Probanden im Alter von 18 bis 38 Jahren zusammen. Bei den einzelnen Personen waren keine Erkrankungen bekannt. In mehrmaligen Routineuntersuchungen wurden nie Blutdruckwerte über 155 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch festgestellt. Aus der Familienanamnese war keine Hochdruckbelastung bekannt. Die Probanden nahmen keine weiteren Medikamente ein. Nach mehrmaligen standardisierenden Voruntersuchungen bekamen die sieben Versuchspersonen über einen Zeitraum von vier Monaten täglich eine Tablette Arelix^R, welche der Menge von 6 mg Piretanid entspricht.

Bei den Versuchspersonen fand eine analoge Überprüfung der Tabletteneinnahme statt. Die Compliance war sehr gut.

Die Probanden unterzogen sich im regelmäßigen Abstand von einem Monat einer Blutabnahme. Es wurden von jedem Parameter stets Doppelwerte bestimmt.

2.3. BESTIMMUNG DES GESAMTKÖRPERKALIUMS MIT HILFE DES BODY - COUNTERS

Die Grundlage für die Bestimmung des Körperkaliumgehaltes stellt die schon seit langem bei der biologischen Altersbestimmung verwendete ^{40}K - ^{40}Ar - Methode dar. Dabei macht man sich die Tatsache zu Nutze, daß das im natürlichen Kalium in sehr geringen Mengen von 0,012 % vorkommende Isotop ^{40}K ionisierende Strahlung abgibt. Der instabile Kern wandelt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 11 % unter Elektroneneinfang, dem sogenannten K - Einfang, in das angeregte Argon Isotop ^{40}Ar um. Dieses fällt unter Aussendung eines Gamma - Quants mit der Energie von 1,46 MeV in seinen stabilen Zustand. Die Quanten lassen sich mit einer empfindlichen Sonde nachweisen. Auf den Menschen angewandt, gehen diese Erkenntnisse auf Sievert (148) zurück. Allerdings sind dabei folgende Meßbedingungen zu erfüllen :

- 1.) Der Meßraum muß gegen jede natürliche Untergrundstrahlung abgeschirmt sein.
- 2.) Die Sonde muß ein hinreichend großes Volumen aufweisen, um die hohe 1,46 MeV Gammastrahlung absorbieren zu können.
- 3.) Die Signale der Sonde müssen in einem Spektrometer energieselektiv verarbeitet werden, um die 1,46 MeV - Linie aus dem auch im abgeschirmten Meßraum vorhandenen Untergrund herauszufiltern.
- 4.) Die Sonde selbst muß kaliumarm sein.

Diese Erfassung des Gesamtkörperkaliumgehaltes über die Body - Counter - Methode gilt als eine gut erprobte Technik (3, 4, 13, 27, 28, 37, 94, 99, 152, 160, 178).

In Großhadern stand ein sogenannter " low level " - Ganzkörperzähler zur Verfügung,

bei dem der gesamte Meßraum mit 150 mm aktivitätsarmem Eisen und 10 mm Blei abgeschirmt war. Als Sonden wurden vier Natrium - Jodid (NaJ) Szintillationsdetektoren der Größe fünf Zoll Durchmesser und vier Zoll Dicke verwendet. Die Signale der Sonde wurden in einem Viel-Kanal-Analysator nach Energien sortiert. Die Untergrundstrahlung im gewählten ^{40}K - Fenster betrug 0,4 Ereignisse / sec je Detektor. Über den natürlichen Kaliumgehalt des gesunden Erwachsenen liegen zahlreiche Reihenuntersuchungen insbesondere von Forbes (66, 67), Onstead (123), Oberhausen (122), Boddy (14) und Ellis (53) vor. Danach ergibt sich grob ein Bereich zwischen 1g Kalium / kg bis etwa 2g Kalium / kg Körpergewicht für einen Mann und einen etwas geringeren Wert für eine erwachsene Frau. Dieser spezifische Kaliumgehalt hängt neben dem Geschlecht, von der Körpergröße, dem Gewicht und dem Alter ab.

Die Bestimmung der Kaliumkonzentration im Plasma und Erythrozyten erlaubt bei zahlreichen Erkrankungen keine genaue Abschätzung des Ganzkörper - Kaliumbestandes (65, 118, 132). Die Serumkaliumkonzentration spiegelt nicht notwendigerweise den Gesamtkörperkaliumgehalt wieder (135). Ebenso stimmt die intraerythrozytäre K^+ - Konzentration nicht mit der anderer Zellen überein (5, 87, 96, 100, 130, 131, 167).

So ist gerade der Einfluß verschiedener Diuretika auf den Gesamtkörperkaliumgehalt unter diesen Aspekten besonders interessant. Um vergleichende Aussagen treffen zu können, wurden die Gesamtkörperkaliumwerte nie absolut, sondern immer in Relation zum Körpergewicht wiedergegeben.

2.4. MESSUNG DES Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTS AN HUMAN- ERYTHROZYTEN NACH DER METHODE VON CANESSA (20)

Von jedem Probanden wurden circa 20 ml Blut aus der Cubitalvene mit einer heparinisierten (1 - 2 Tropfen Thrombophob, Fa. Normack 5000 U.S.P. - E pro ml) Spritze entnommen. Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Erythrozyten durch Zentrifugation bei 3000 U / min und 4°C über einen Zeitraum von 10 Minuten in einer Labofuge von Plasma, Leukozyten und Thrombozyten getrennt, indem das Plasma zur Analyse des extrazellulären Na^+ - und K^+ - Gehalts abgesaugt und der sogenannte " Buffy coat " verworfen wurde. 2 ml Erythrozyten wurden zur Messung des anfänglichen intrazellulären Natrium- und Kaliumgehalts von der gesamten Erythrozytenmenge abgenommen und viermal mit der Waschlösung aus 75 mM MgCl_2 , 85 mM Cholinchlorid, 10 mM Glucose, 10 mM Tris - Mops (pH 7,4 bei 4°C), bei 3000 U / min und 4°C jeweils 10 Minuten in einer Labofuge (Rotor SS 34) gewaschen.

Bei den Voruntersuchungen enthielten die Waschlösung und das Na^+ - freie Medium Saccharose, welche ursprünglich auch bei den Versuchen von Canessa (22) verwendet wurde, anstelle von Cholinchlorid. Da es jedoch bei dieser ursprünglichen Zusammensetzung der Lösungen häufiger zu falsch hohen Werten beim Lithiumefflux in das Na^+ - freie Medium kam, entschied ich mich für die Verwendung von Cholinchlorid während der drei Versuchsreihen.

Das Waschen des Erythrozytenkonzentrats sollte zu einer Trennung der roten Blutkörperchen von dem verbleibenden Plasma führen. Nach dem vierten Waschgang wurden die Erythrozyten mit der Waschlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt. Aus dieser Suspension I wurde der Hämatokrit be-

stimmt, danach mit destiliertem Wasser die Erythrozyten hämolysiert und Na^+ und K^+ mit Hilfe des Eppendorf - Flammenphotometers im nochmals verdünnten Hämolysat gemessen.

Um den Lithiumflux zu bestimmen, wurden 6 ml Erythrozyten drei Stunden in einem Wasserbad bei 37°C in 30 ml Medium, das aus 150 mM LiCl, 10 mM Glukose und 10 mM Tris - Mops (pH 7,4) bestand, mit Li^+ beladen. Anschließend wurde das Medium bei 7500 U / min, 4°C , fünf Minuten in einer Sorvall RC - 5 (Rotor SS 34) abzentrifugiert und die Zellen unter denselben Bedingungen fünfmal in der Lösung (W) gewaschen, um das zur Aufladung der Erythrozyten dienende Li^+ - haltige Medium zu entfernen.

Danach wurde eine Suspension II, welche die mit Li^+ - beladenen Erythrozyten und die Waschlösung im Verhältnis 1 : 1 enthielt, hergestellt und in Eis gekühlt. Aus ihr wurde wieder eine Probe zur Bestimmung des intrazellulären Na^+ -, K^+ - und Li^+ - Gehalts entnommen und der Hämatokrit bestimmt.

Der Lithiumefflux aus den Li^+ - beladenen Zellen wurde zum einen in natriumfreiem Medium (75 mM MgCl_2 , 85 mM Cholinchlorid, 10 mM Glucose, 0,1 mM Ouabain, 10 mM Tris - Mops, pH 7,4), zum anderem in natriumreichem Medium (150 mM NaCl, 10 mM Glucose, 0,1 mM Ouabain, 10 mM Tris - Mops, pH 7,4) als spezifisch gegen Natrium ausgetauschtes Lithium ermittelt. Dazu wurden jeweils 0,6 ml der Erythrozytensuspension II in 6 ml der beiden verschiedenen Medien pipettiert und bei 37°C in Erlmeyerkolben inkubiert. In Zeitabständen von 30', 60' und 90' wurden jeweils dreimal 1,5 ml aus den verschiedenen Inkubationssuspensionen (drei Erlmeyerkolben mit Na^+ - reichem - Medium und drei Erlmeyerkolben mit Na^+ - freiem - Medium) entnommen. Unmittelbar danach wurden die Zellen in einer Eppendorf -

Mikrofuge mit 12000 U / min eine Minute lang abzentrifugiert und der Überstand vorsichtig mit einer Eppendorf - Pipette in ein für die Lithiumbestimmung bereitgestelltes Plastikröhrchen übertragen. Zur Ermittlung des 0'- Wertes wurden ebenfalls dreimal 1,5 ml der Erythrozytensuspension II gleich abzentrifugiert und im Überstand, wie eben beschrieben, der Li^+ - Gehalt gemessen. Der Li^+ - Ausstrom in mmol / l Erythrozyten wurde zeitabhängig für Na^+ - reiches und Na^+ - freies Medium in einem Diagramm aufgezeichnet (siehe Abbildung 7), wobei jeder einzelne Punkt das arithmetische Mittel eines Dreifachwertes repräsentiert. Die Differenz bei der Geraden (Li^+ - Efflux in Na^+ - reiches und Li^+ - Efflux in Na^+ - freies Medium) ergab den maximalen Na^+ - Li^+ - Gegentransport.

Zur Errechnung des extrazellulären Raumanteils im Hämatokrit wurde die Eichkurve nach der von Canessa (22) beschriebenen ^{14}C - Inulin - Methode, welche von Schmidinger (142) ermittelt wurde, übernommen. Die jeweilige genaue Einstellung des pH - Wertes erfolgte mit einer 0,1 n HCl - Lösung und Ammoniumhydroxid.

2.5. BESTIMMUNG DER GLYKOSIDREZEPTOREN AN MENSCHLICHEN
ERYTHROZYTEN MIT ^3H - OUABAIN NACH DER METHODE VON
ERDMANN (59)

Von jedem Probanden wurden 10 ml Blut aus der Armvene mit einer heparinisierten Spritze (1 - 2 Tropfen Thrombophob, Fa. Nordmark 5000 U.S.P. - E pro ml) entnommen, bei 3000 U/min und 4° C 20 min in einer Labofuge die Erythrozyten abzentrifugiert, Plasma und " buffy coat " vorsichtig abpipettiert. Die sedimentierten roten Blutkörperchen wurden zweimal in einem 1 mM Hepespuffer (pH = 7,4 bei 4°C), der 150 mM NaCl, 5mM KCl und 5mM Glucose enthielt, gewaschen. Nach dem letzten Waschgang (ohne KCl) wurden die Erythrozyten mit der 1 mM Hepespufferlösung (150 mM NaCl, 10 mM Glucose, kein KCl) suspendiert (Verdünnung 1 : 20) und in einem Coulter - Counter Modell S (Coulter Electronics, Dunstable, Bed., U.S.A.) gezählt. Die restliche Erythrozytensuspension wurde mit 1 mM Hepespuffer (pH 7,4), 150 mM NaCl, 3 mM ATP, 3 mM MgCl_2 , 2 - 4 nM ^3H - Ouabains ($4 * 10^{-8}$ bis $4 * 10^{-7}$ M) bei 37°C über 5 h inkubiert, um in allen Experimenten nach Äquibrilierung identische Versuchsbedingungen zu schaffen. Als unspezifische ^3H - Ouabain - Bindung wurde diejenige Radioaktivität gemessen, die trotz Gegenwart von 10^{-4} M unmarkiertem Ouabain vorhanden war. Sie betrug nicht mehr als etwa 5 % der gesamten an Erythrozyten gebundenen Radioaktivität. Nach fünf Stunden Inkubationszeit wurden die Erythrozyten über Whatman GF/C Glasfaserfilter rasch abgefiltert und zweimal mit 10 ml auf Eiswassertemperatur gekühltem destilliertem Wasser nachgespült. Die gesamten Filterscheiben wurden auf Glasplatten im Trockenschrank 30 min

lang bei 90° C getrocknet, danach sofort mit einer Pinzette in die Szintillationsgefäße (Fa. Zinnser) gelegt und mit Szintillationsflüssigkeit (10 ml Quickszint 501 Fa. Zinnser) übergossen. Die auf den Filter gebundene Radioaktivität wurde in einem Szintillationszähler (Packard Tri - Carb 2660) in cpm gemessen und die Bindungsdaten nach Scatchard aufgetragen. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate (B_0) ergab die Gesamtzahl der Ouabain - Bindungsstellen (Glykosidrezeptoren), die mit der Formel $B_0 \cdot \text{Loschmidtsche Zahl}$: gezählte Erythrozyten auf den einzelnen Erythrozyt umgerechnet wurden.

2.6. STATISTIK

Zur Auswertung der im folgenden Teil dargestellten Ergebnisse werden zwei verschiedene statistische Verfahren angewandt.

Im Kapitel 3.2. sind geschlechtsspezifisch für verschiedene Parameter Mittelwert und Standardabweichung ($m \pm$ S.D.) ermittelt worden. Ihre statistische Prüfung erfolgt nach dem " Students - t - Test für unabhängige Stichproben ." Dabei werden jeweils ein männliches und ein weibliches Kollektiv anhand ihrer Mittelwertdifferenzen unter Berücksichtigung der Standardabweichungen verglichen.

Die Nullhypothese lautet : es besteht kein geschlechtsspezifischer Unterschied für einen beliebigen Parameter. Differenzen werden als signifikant beurteilt, wenn die Werte für das Signifikanzniveau " p " unter 0,05 liegen. Der Test findet im Laufe der Arbeit ebenso Anwendung beim Vergleich der Patientenkollektive mit dem Normalkollektiv im Kapitel 3.3..

Zur Auswertung der beiden Längsschnittstudien wurde das Rangvarianzanalyseverfahren nach Friedmann herangezogen. Es ermittelt für den Verlauf der protokollierten Parameter des Gesamtkollektivs zu verschiedenen Zeitpunkten einen Wert " p." Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit für die, während des Zeitraumes der Diuretikaeeinnahme eingetretene, tendentielle Erhöhung bzw. Erniedrigung der Beobachtungsgröße wieder. Die Nullhypothese lautet also immer : " Es besteht kein Einfluß zwischen der Einnahme des Diuretikums und dem beobachteten Parameter."

Wahrscheinlichkeiten, die unterhalb des festgesetzten Signifikanzniveaus " p " $\leq 0,05$ liegen, führen zur Verwerfung der Nullhypothese. Andererseits ergibt sich für das

ermittelte " p " größer oder gleich dem Signifikanzniveau die Aufrechterhaltung der Nullhypothese.

Die Einzelwerte der Probanden repräsentieren das Mittel zweier Versuche. Jeder Versuch ist das Mittel einer dreifachen Messung (siehe Abb. 7). Zur Auswertung des ermittelten Lithiumausstromes nach 0', 30', 60', und 90' dient das statistische Verfahren der " linearen Regression von y auf x " (Abb. 7).

Dabei wird die Abszisse (x) als feste Zeitachse (t) und die Ordinate (y) als die in Abhängigkeit von der Zeit zunehmende Lithiumkonzentration mmol/l festgesetzt. Das mathematische Verfahren legt die optimale Gerade durch die vier Meßpunkte der Lithiumkonzentrationen fest. Jeder Lithiumwert verkörpert das Mittel einer dreifachen Messung. Die in den Tabellen aufgeführte Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems, repräsentiert die Differenz der beiden Regressionsgeraden in das Na^+ - haltige und Mg^{2+} - haltige Medium zum Zeitpunkt 60 Minuten.

3. ERGEBNISSE

3.1. INTRAINDIVIDUELLE STREUUNG DER VERSUCHSMETHODE

Um ein Maß für die Genauigkeit der Bestimmung einzelner Parameter zu bekommen, wurden parallel zu den laufenden Messungen elf Untersuchungen an einer Normalperson (Alter 23 Jahre) durchgeführt. Anhand dieser Daten konnten aus Mittelwert und Standardabweichung die Varianz für die einzelnen Größen bestimmt werden. In der Tabelle 2 sowie den Abbildungen 8 - 10 stehen die Symbole Na^+ und K^+ für den intrazellulären Gehalt an Natrium - und Kaliumionen im Erythrozyten, Einheit mmol / l Erythrozyt Li^+ bedeutet die intraerythrozytäre Lithiumkonzentration in mmol / l Erythrozyt nach dreistündiger Inkubation im Wasserbad von 37°C. Die Symbole +, - und Δ bedeuten die aus den Regressionsgeraden (siehe Abbildung 7) ermittelte Aktivität des Lithiumausstroms in ein Na^+ - haltiges (+) bzw. ein Mg^{2+} - haltiges und damit Na^+ - freies (-) Medium in mmol pro Liter pro Erythrozyt und pro Stunde. Delta (Δ) steht für die Differenz der beiden Meßwerte und damit für die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems.

3.1.1. BEI DER IM ERYTHROZYTEN GEMESSENEN Na^+ -, K^+ -
UND Li^+ - KONZENTRATION SOWIE DER Na^+ - Li^+ -
GEGENTRANSPORTRATE

Tabelle 2 führt die aus den elf Einzelmessungen (an einem Probanden) im Zeitraum eines Jahres bestimmten Mittelwerte, Standardabweichungen und Varianzen auf. Es ist ersichtlich, daß die Varianz für alle aufgeführten Parameter kleiner oder gleich 6,5% ist, was auf eine gute Reproduzierbarkeit der Methode hinweist. Darüberhinaus läßt sich ein systematischer Fehler, der sich bei den routinemäßigen Messungen einschleichen kann, mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

3.1.2. BEI DEM GESAMTKÖRPERKALIUMGEHALT

Die Reproduzierbarkeit der Messungen für das Gesamtkörperkalium am Body - Counter wurde an drei verschiedenen Versuchspersonen durchgeführt. Pro Person stehen nur drei Werte zur Verfügung, die innerhalb eines Zeitraumes von circa sechs Wochen gewonnen wurden. Tabelle 3 zeigt, daß die Varianz bei den angeführten Versuchspersonen (Symbole A, B und C) kleiner oder gleich 5,3% ist. Somit läßt sich auch für die Body - Counter - Methode eine gute reproduzierbarkeit postulieren. Über den Einfluß auf einen langzeitigen Verlauf läßt sich anhand der Daten keine Aussage treffen.

3.2. INTERINDIVIDUELLE VARIABILITÄT DER MESSDATEN BEI NORMALPERSONEN

Nach der Darstellung der intraindividuellen Streuung der Meßparameter sollen nun, anhand eines männlichen Kollektivs von zehn Normalpersonen (Durchschnittsalter 29 Jahre) und eines weiblichen Kollektivs von sieben Normalpersonen (Durchschnittsalter 27 Jahre), die interindividuelle Streuung des Versuchs und eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede der Meßwerte aufgezeigt werden.

In der Tabelle 4 sowie den Abbildungen 11 - 15 wird die bereits oben beschriebene Symbolik verwendet.

3.2.1. BEI DER IM ERYTHROZYTEN GEMESSENEN Na^+ -, K^+ - UND Li^+ - KONZENTRATION SOWIE DER Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTRATE

Tabelle 4 stellt die Mittelwerte, Standardabweichungen und Varianzen des männlichen und weiblichen Kollektivs einander gegenüber. Es fällt auf, daß sowohl bei der intraerythrozytären Natriumkonzentration als auch bei der Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate an der Erythrozytenmembran eine Varianz um 20% auftritt.

Aus Abbildung 11 geht hervor, daß der Unterschied zwischen der niedrigsten Na^+ - Konzentration von 5,8 mmol/l und der höchsten von 10,8 mmol/l circa 90% beträgt. Die Differenz der Mittelwerte des männlichen (7,98 mmol/l) und weiblichen (7,46 mmol/l) Kollektivs beträgt 0,52 mmol/l. Nach dem t - Test für unabhängige Stichproben ist dies kein signifikanter Unterschied. Dies läßt den Schluß zu, daß bei der Messung der Natriumkonzentration

im Erythrozyten eine hohe interindividuelle Streuung, welche jedoch geschlechtsunabhängig ist, besteht.

Aus den Abbildungen 14 und 15 ist zu entnehmen, daß bei dem Efflux in das Na^+ -haltige Medium Höchstwerte von 0,84 mmol/l*h und Tiefstwerte von 0,47 mmol/l*h auftreten. Das bedeutet, daß bereits bei Normalpersonen ein breites Spektrum von fast doppelter Aktivität vorliegt. Bei dem passiven Ausstrom in das Mg^{2+} -haltige Medium liegen die Schwankungen zwischen 0,18 und 0,34 mmol/l*h. Auch hier besteht ein fast 100% Unterschied zwischen den beiden Extremwerten. Die Aktivität des untersuchten Gegentransportsystems schwankt interindividuell um das Dreifache (0,18 - 0,54 mmol/l*h). Weiterhin ist interessant, daß das männliche Kollektiv sowohl bei der Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate als auch beim Li^+ - Influx (siehe Abbildung 13) erhöhte Durchschnittswerte aufweist. Die Unterschiede zum weiblichen Kollektiv sind jedoch nicht signifikant.

Am wenigsten variiert der intraerythrozytäre Kaliumgehalt zwischen den Individuen (siehe Abbildung 12). Seine intra - und interindividuelle Varianz unterscheiden sich kaum.

3.2.2. BEI DEM GESAMTKÖRPERKALIUMGEHALT

Abbildung 16 führt die bei den einzelnen Individuen am Body - Counter (B - C) gemessenen Gesamtkörperkaliumwerte in der relativen Einheit Gramm pro Kilogramm Körpergewicht (KG) auf. Der niedrigste Wert von 1,38 g/kg Körpergewicht liegt etwa 70% unter dem höchsten von 2,28 g/kgKG. Dies spricht für eine hohe interindividuelle Streuung. Der Mittelwert des männlichen liegt mit $1,84 \pm 0,22$

signifikant ($p = 0,022$) über dem des weiblichen Kollektivs von $1,58 \pm 0,17\text{g/kgKG}$. Somit ist die Höhe des Gesamtkörperkaliumgehaltes abhängig vom Geschlecht.

3.3. QUERSCHNITTSTUDIE ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DIE ERHÖHUNG DER AKTIVITÄT DES Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTSYSTEMS

Bei 18 Patienten im Alter von 41 bis 75 Jahren (Durchschnittsalter 60 Jahre) wurden die in dem obigen Kapitel standardisierten Parameter, wie Na^+ - und K^+ - Konzentration im Erythrozyten, Li^+ - Konzentration nach dreistündiger Inkubation unter definierten Bedingungen, die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems und der Serumkaliumspiegel ermittelt. Aus den Krankenakten wurden die oben genau definierten Kriterien, wie akute und chronische Hypokaliämie, essentielle Hypertonie und kaliuretische Diuretikatherapie entnommen. Die einzelnen Parameter sind nach dem ungepaarten Student's t - Test mit dem Normalkollektiv verglichen worden. In den Tabellen 5a und 5b sind die Patienten mit Zahlen verschlüsselt aufgeführt. Zusätzliche Angaben sind Alter, Geschlecht und Diagnose.

Die Abbildungen 17 - 21 ordnen die einzelnen Meßwerte den in den Kapiteln 2.2.1. und 2.2.2. beschriebenen Kollektiven zu. Anzumerken ist, daß die Werte der Patienten in mehr als einem Kollektiv vertreten sind, da z.B. sieben der elf Patienten mit essentieller Hypertonie gleichzeitig eine chronische Hypokaliämie hatten. In der Studie werden entsprechend den fünf ausgewählten Parametern, Natrium, Kalium und Lithium im Erythrozyten, Plasmakalium und NLG - Aktivität, die einzelnen Kollektive einander gegenüber gestellt. Die Werte für die Normalpersonen sind von den Messungen, welche zur Ermittlung der interindividuellen Streuung dienten, übernommen. Somit besteht das Normalkollektiv aus zehn männlichen und sieben weiblichen Proban-

den im Alter von 18 bis 38 Jahren. In jeder Abbildung befinden sich unter der graphischen Darstellung der Mittelwert mit Standardabweichung sowie die nach dem t - Test ermittelte Wahrscheinlichkeit p, mit der sich das jeweilige Kollektiv von den Normalpersonen unterscheidet.

In Abbildung 20 werden die Plasmakaliumspiegel für die verschiedenen Gruppen der Querschnittstudie dargestellt. Es fällt auf, daß in allen Fällen ein im Mittel hypokaliämischer Serumwert vorliegt.

Aus Abbildung 21 geht hervor, daß Patienten mit "chronischer Hypokaliämie" und "langzeitiger Diuretikaeeinnahme" eine im Mittel signifikant höhere Gegentransportrate als Normalpersonen aufweisen. Bei allen anderen Parametern konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 6 gibt zusammenfassend Mittelwerte und Standardabweichungen für die fünf Kollektive wieder. Signifikante Ergebnisse sind durch ein Unterstreichen hervorgehoben. In der Gruppe der "essentiellen Hypertoniker" und "Diuretikaeeinnehmer" befinden sich die zwei Patienten mit der klinischen Diagnose "endogene Depression." Sie standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter antidepressiver Therapie von Dibenzepin (Noveril^R). Es fällt auf, daß die Gegentransportrate bei beiden mit 0,15 und 0,25 mmol/l*h verhältnismäßig niedrig gegenüber Normalpersonen ist. Nimmt man diese beiden Patienten aus den Kollektiven, so ergibt sich auch eine signifikante Erhöhung der Na⁺- Li⁺- Gegentransportrate bei " essentiellen Hypertonikern" mit $p < 0,05$ gegenüber Normalpersonen. Bei den Patienten, welche unter Medikation mit Diuretika stehen, ergibt sich nach Elimination im Mittel ebenfalls eine etwas höhere Na⁺- Li⁺- Gegentransportrate (siehe Tabelle 7).

Aus dem ungepaarten t - Test für voneinander unabhängige Stichproben folgt, daß eine signifikante Erhöhung der NLG - Rate gegenüber dem Normalkollektiv bei den Gruppen

der "essentiellen Hypertonie", "chronischen Hypokaliämie" und "Diuretikaeeinnahme" auftritt. Patienten mit akuter Hypokaliämie zeigen jedoch nicht eine derartige Veränderung. Alle übrigen Parameter verhalten sich unauffällig.

3.4. UNTERSUCHUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN DIURETIKA, ELEKTROLYTHAUSHALT UND Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTSYSTEM

Angeregt durch die Querschnittstudie am Patientenkollektiv, wird an Normalpersonen der Zusammenhang zwischen Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem, Elektrolythaushalt und Diuretika untersucht.

Zur Überwachung des Kaliumhaushalts dienen die Parameter Plasmakaliumspiegel (Tabelle 8 + 9; Abbildung 22 - 24), intraerythrozytäre Kaliumkonzentration (Tabelle 10 + 11; Abbildung 25 - 27), Gesamtkörperkalium (Tabelle 12 + 13; Abbildung 28 - 30) und die Glykosidbindungsstellen (Tabelle 14 + 15; Abbildung 31 - 33).

Veränderungen des Natriumhaushalts werden durch den Plasmanatriumspiegel (Tabelle 16 + 17; Abbildung 34 - 36) und die Konzentration an Natriumionen im Erythrozyten (Tabelle 18 + 19; Abbildung 37 - 39) dokumentiert. Ein eventueller Einfluß auf den Lithiuminflux (Tabelle 20 + 21; Abbildung 40 - 42) oder die, anhand des Lithiumefflux ermittelte, Aktivität des NLG -Systems (Tabelle 22 + 23; Abbildung 43 - 45) kommen zuletzt zur Darstellung.

Die im Anhang befindlichen Tabellen geben die Einzelwerte für die Probanden und die Mittelwerte mit Standardabweichung für das Gesamtkollektiv zu sechs verschiedenen Zeitpunkten wieder. Der Zeitpunkt 1 entspricht dem Ausgangs- oder Normalwert vor Einnahme des Diuretikums. Die Ziffern 2, 3, 4 und 5 stehen symbolisch für die Messungen nach jeweils einem, zwei, drei und vier Monaten erfolgter Diuretikaapplikation, Der Zeitpunkt 6 bedeutet die Messung nach einem einmonatigen Absetzen des Medikaments. Die polygonen Abbildungen veranschaulichen den Verlauf der beobachteten Parameter für die Einzelpersonen und das Ge-

samtkollektiv. Die Abbildungen mit den Histogrammen stellen den Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Kollektive, Hydrochlorothiazid und Piretanid, einander gegenüber.

3.4.1. PARAMETER FÜR DEN KALIUMHAUSHALT

3.4.1.1. VERLAUF DES PLASMAKALIUMSPIEGELS

Aus den Abbildungen 22 - 24 ist ersichtlich, daß sich unmittelbar nach Einnahme des Diuretikums, sowohl beim Hydrochlorothiazid - als auch beim Piretanid - Kollektiv, eine Abnahme der Gesamtmittelwerte niemals unter den für eine Hypokaliämie kritischen Spiegel von 3,5 mmol/l zeigt. Beim Piretanid - Kollektiv fällt auf, daß sich der extrazelluläre Kaliumspiegel vergleichsweise verzögert bis zu einem Wert von 3,58 mmol/l senkt und sich im dritten und vierten Monat um einen Wert von 3,79 mmol/l einpendelt. Hingegen bleibt der Plasmakaliumspiegel während der gesamten Zeit der Hydrochlorothiazid - Applikation konstant auf circa 3,6 mmol/l erniedrigt. Nach Absetzen der Medikamente steigen bei beiden Kollektiven die extrazellulären Kaliumspiegel wieder auf ihre Ausgangswerte. Die statistische Auswertung nach dem Friedmann - Test, welcher sich der Methode der Rangvarianzanalyse bedient, ergibt für beide Kollektive keine Signifikanz. (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

3.4.1.2. VERLAUF DER INTRAERYTHROZYTÄREN KALIUMIONEN-KONZENTRATION

Als zweiter wichtiger Parameter für die Veränderung des Kaliumspiegels dient die Messung der intraerythrozytären Kaliumionenkonzentration.

Aus den Abbildungen 25 - 27 (siehe auch Tabelle 10 + 11) ist zu entnehmen, daß der Ausgangswert des Kaliumspiegels für das Hydrochlorothiazid - Kollektiv verhältnismäßig niedrig gegenüber dem Piretanid - Kollektiv liegt. Jedoch befinden sich beide Werte innerhalb der Schwankungsbreite (siehe Abbildung 12). Während der ersten beiden Monate treten unter Diuretikaapplikation keine wesentlichen Veränderungen des Kaliumspiegels im Erythrozyten auf. Erst nach dem dritten und vierten Monat setzt beim P - Kollektiv eine massive Abnahme des intrazellulären Kaliums ein, welche sich nach einmonatigem Absetzen des Präparates fast wieder normalisiert (siehe Abbildung 26; Tabelle 11). Der Unterschied zwischen dem Ausgangswert und dem vierten Monat ist nach dem Test von Friedmann signifikant (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

Intraerythrozytäre Veränderungen der Kaliumionenkonzentration weisen beim H - Kollektiv keine Signifikanz auf (siehe Abbildung 25; Tabelle 10).

3.4.1.3. VERLAUF DES GESAMTKÖRPERKALIUMGEHALTS

Als weitere Parameter für die Veränderungen im Kaliumhaushalt wird das im Body - Counter gemessene Gesamtkörperkalium herangezogen.

Betrachtet man die Abbildungen 28 -30 (siehe auch Tabelle 12 + 13), so fallen die stark differierenden interindividuellen Ausgangswerte auf. Die Mittelwerte der beiden untersuchten Kollektive liegen im Bereich der

Norm (vergleiche Abbildung 16). Ihr Verlauf zeigt weder steigende noch fallende Tendenzen über die beobachteten Zeiträume. Die stark erhöhte Standardabweichung des P - Kollektivs im 4. Monat der Diuretika-einnahme ist durch die geringe Zahl an Messungen während dieses Zeitintervalls erklärbar (siehe Abbildung 29; Tabelle 13). Der Friedmann - Test bestätigt, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Zeitpunkten vorliegen.

3.4.1.4. VERLAUF DER ANZAHL AN GLYKOSIDBINDUNGSSTELLEN

Aufgrund der Tatsache, daß sich unter chronischer Hypokaliämie nicht nur die Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ erhöht (26), sondern auch die Anzahl der Glykosidbindungsstellen steigt (58), werden letztere als Indikator für den Kaliumhaushalt herangezogen. So müßte sich innerhalb einer Erythrozytengenerationszeit ($t = 120$ Tage) der Einfluß einer chronischen Hypokaliämie in Form einer relativen Steigerung der Rezeptorbindungsstellen niederschlagen (59).

Aus den Abbildungen 31 - 33 (siehe auch Tabelle 14 + 15) ist eine leicht steigende Tendenz für die Anzahl der Ouabain - Bindungsstellen zu entnehmen. Die statistische Auswertung nach dem Friedmann - Test zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beobachteten Zeitpunkten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß von den vier Parametern, welche Veränderungen im Kaliumhaushalt zeigen, nur bei der intraerythrozytären Kaliumkonzentration für das Piretanid - Kollektiv eine kurzzeitige signifikante Abnahme vorkommt (siehe Abbildung 26; Tabelle 11). Der Ausgangs - und der Mittelwert des P - Kollektivs zeigen im 4. Monat einen signifikanten Unterschied, welcher sich bereits durch einen im 3. Monat entwickelten Kaliumver-

lust angebahnt hat. Daraus läßt sich schließen, daß keine schwerwiegende chronische Hypokaliämie bei den Probanden der beiden Kollektive während des Untersuchungszeitraums vorgelegen hat.

3.4.2. PARAMETER FÜR DEN NATRIUMHAUSHALT

3.4.2.1. VERLAUF DES PLASMANATRIUMSPIEGELS

Veränderungen der Elektrolyte schlagen sich nicht nur im Kalium - sondern auch aufgrund von gegenseitigen Wechselwirkungen im Natriumhaushalt nieder.

Aus den Abbildungen 34 - 36 (siehe auch Tabelle 16 + 17) ist ein insgesamt leichter Anstieg des Plasmanatriumspiegels zu entnehmen, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist.

3.4.2.2. VERLAUF DER INTRAERYTHROZYTÄREN NATRIUMIONEN-KONZENTRATION

Ebenso stellte sich bei der Natriumionenkonzentration im Erythrozyten über den beobachteten Zeitraum keine signifikante Veränderung ein (siehe Abbildung 37 - 39; Tabelle 18 + 19). Auffällig ist nur die relativ große interindividuelle Streuung des intrazellulären gegenüber dem Plasmanatriumspiegel.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Natriumhaushalt keine Veränderungen über den beobachteten Zeitraum vorgelegen haben.

3.4.3. VERLAUF DES LITHIUMIONENEINSTROMS

Die Messung der Lithiumionenkonzentration im Erythrozyten nach dreistündiger Inkubation unter definierten Bedingungen dient einerseits als Kontrollgröße, ob eine ausreichende Aufladung erfolgt ist.

Aus den Abbildungen 40 - 42 (siehe auch Tabelle 20 + 21) läßt sich eine verhältnismäßige Zunahme des Lithiuminfluxes für das P - Kollektiv gegenüber dem H - Kollektiv entnehmen. Dieser Anstieg ist jedoch statistisch nicht signifikant (Signifikanzniveau $p = 0,05$). Zum anderen liegen die intraerythrozytären Li^+ - Konzentrationen über dem Wert von $6,6 \text{ mmol/l}$, was eine Sättigung an Substrat garantiert, um die v_{max} bei dem Efflux bestimmen zu können (45).

3.4.4. VERLAUF DER Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTAKTIVITÄT

Die letzte und zugleich wichtigste Größe, welche sowohl durch Diuretika als auch durch eine chronische Erniedrigung des Kaliumspiegels beeinflußt werden könnte, ist die in einem definierten Medium gemessene Lithium - Effluxrate.

Die Abbildungen 43 - 45 (siehe auch Tabelle 22 + 23) zeigen für das H - Kollektiv eine konstante Aktivität. Hingegen ist beim P - Kollektiv ein Abfall in der NLG - Rate bei vier Probanden gleich zu Beginn der Diuretika - applikation zu erkennen. Die drei verbleibenden Probanden zeigen jedoch nur Schwankungen um den Ausgangswert. Im Ganzen ergibt sich jedoch eine leichte Senkung des Na^+ - Li^+ - Gegentransportes beim P - Kollektiv von an-

fangs 0,33 auf 0,29 mmol/l*h, die sich nach Absetzen des Präparates noch nicht erholt hat. Der Rangvarianzanalyse - Test nach Friedmann zeigt für die Mittelwerte beider Kollektive keine Signifikanz.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich weder die Lithiumeinstrom - noch - ausstromrate während der Diuretikaapplikation verändert hat.

4. DISKUSSION

Auf der Suche nach der Pathogenese der essentiellen Hypertonie wurde einerseits ein erhöhter intrazellulärer Natriumgehalt im Erythrozyten (34, 104, 105) andererseits eine erhöhte passive Natriumpermeabilität an der Erythrozytenmembran (108, 169, 171) sowie den Zellmembranen der glatten Muskelzellen in den Gefäßen festgestellt (170). Ferner wurden Veränderungen in der Aktivität verschiedener membrangebundener Ionenpumpen in Zusammenhang mit primärer Hypertonie beobachtet (32).

So berichtete Garay (73, 74, 75, 76) über einen verminderten Na^+ - K^+ - Fluxquotienten bei essentiellen Hypertonikern und deren Familienangehörigen, der auf einen reduzierten Na^+ - Efflux bei gestörtem Na^+ - K^+ - Cotransportsystem zurückzuführen sei. Wambach (165) beschrieb eine gesteigerte Na^+ - K^+ - ATPase - Aktivität, welche bei erhöhtem Na^+ - Influx als Anpassungsmechanismus interpretiert wurde. Schließlich zeigte Canessa (20, 21, 22) eine über das zwei- bis dreifach erhöhte Na^+ - Li^+ - Gegentransportaktivität bei Patienten mit demselben Krankheitsbild und deren Familienangehörigen. Sie postuliert eine genetisch determinierte Aktivität für das Ionentransportsystem, welches als Marker für die essentielle Form der Hypertonie dienen könnte.

Andererseits wiesen mehrere Studien (10, 12, 61, 177, 179) den Einfluß exogener Faktoren auf die Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems nach. Schilddrüsenhormone (153), Insulin (10) und weibliche Sexualhormone (10, 12, 179) wirken aktivitätsstei-

gernd auf das NLG - System. Ein ebenfalls stimulierender Effekt zeigt sich bei einer chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellage (61). Es zeichnet sich also einerseits ein Einfluß der Hormone, andererseits des Ionengradienten ab.

Canessa (20, 21, 22) stellt hingegen die These auf, daß eine erhöhte Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate bei dem Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie ausschließlich genetisch determiniert sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß nicht nur erbliche Faktoren, sondern auch exogene Plasmafaktoren eine Aktivitätserhöhung des Gegen-transportsystems bewirken können (177, 180). Da die meisten Hypertoniker mit kaliuretischen Diuretika therapiert werden und diese wiederum eine hypokaliämische Stoffwechsellage erzeugen, kann nur eine Analyse dieser drei Komponenten Klarheit über ihre Interaktionen schaffen.

Aus der Querschnittstudie am Patientenkollektiv ergab sich, daß ein Zusammenhang trotz erheblicher Überlappungen mit dem Normalkollektiv zwischen dem Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie und einer erhöhten Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate besteht. Dieses Ergebnis ist weitgehend im Einklang mit der Studie von Canessa (23). Sie widerlegt darin ihre anfänglichen Ergebnisse (20, 21, 22), daß nur 3% der Patienten mit essentieller Hypertonie eine nicht erhöhte NLG - Rate haben. Neuere Arbeiten (1, 10, 15, 19, 97, 159, 175) bestätigen diesen erheblichen Überlappungsbereich.

Unsere Untersuchungen zeigten eine circa 55% Erhöhung der NLG - Rate bei primären Hypertonikern gegenüber Normalpersonen. Ein Vergleich mit der Literatur (1, 10, 12, 15, 19, 31, 96, 155, 159, 176, 177) ergab Werte, die zwischen 130% (22) und 33% (31) lagen.

Unsere Normalwerte befinden sich mit $0,33 \pm 0,07$ mmol/l*h im oberen Bereich der Norm. Die standardisierte NLG - Aktivität reicht in der Literatur von $0,09 \pm 0,02$ mmol/l*h (177) über $0,33 \pm 0,02$ mmol/l*h (155) bis $0,40$ mmol/l*h (97).

Bei den Männern zeigte sich mit $0,34 \pm 0,07$ mmol/l*h gegenüber den Frauen mit $0,31 \pm 0,07$ mmol/l*h eine höhere. Statistisch ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Diese Tendenz belegen auch andere Studien mit teils signifikanten (124, 175), teils nicht signifikanten (46, 48) Ergebnissen. Eine Unterteilung unserer Patientengruppe von essentiellen Hypertonikern in eine männliche und eine weibliche Untergruppe ergab ebenfalls eine circa 55% Erhöhung der Gegentransportrate gegenüber den geschlechtsspezifischen Untergruppen des Normalkollektivs. So können die Ergebnisse von Ibsen (97) und Beuckelmann (10), welche nur bei männlichen Hypertonikern eine statistisch signifikant erhöhte NLG - Rate fanden, nicht bestätigt werden. Zum anderen stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu der Arbeit von Duhm (48). Er konnte keine signifikanten Unterschiede in der Aktivität des NLG - Systems zwischen 38 Normotonikern und 18 Patienten mit essentieller Hypertonie feststellen. In einer neuen Arbeit (180) fand er jedoch eine um 31 - 40 % erhöhte Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate bei essentiellen Hypertonikern gegenüber Normalpersonen. Hinzuweisen ist auf die Unterschiedlichkeit der Methoden. In unserer Arbeit und in zahlreichen anderen (1, 10, 12, 15, 19, 31, 97, 155, 177) wurde die NLG - Rate nach der Methode von Canessa (20) bestimmt. Mit dieser wird der Lithiumflux durch Messung des Li^+ - Ausstroms in ein Na^+ - freies - und ein Na^+ - reiches - Medium be-

stimmt. Die Subtraktion der beiden Ausstromraten ergibt die Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate. In der Methode nach Duhm (48) wird der Phloretin - insensitive Li^+ -Influx bei Inkubation in einem 2 mM - Medium von dem Gesamt - Li^+ -Influx subtrahiert. Beiden Medien ist Ouabain als spezifischer Hemmer für die Na^+ - K^+ -Pumpe zugegeben.

Nachteil ist, daß bei der Methode von Canessa von einem unphysiologisch hohem intrazellulären Li^+ -Gehalt ausgegangen wird, der jedoch die Messung von Lithium im Überstand dank der hohen Konzentration vorteilhaft beeinflusst. Bei der Methode nach Duhm muß von einer hohen Meßgenauigkeit ausgegangen werden um den intrazellulären Li^+ -Gehalt nach Inkubation in einem 2mM - Medium zu bestimmen.

Zum Teil stehen unsere Ergebnisse auch im Widerspruch zu der Studie von Erdmann und Schmidinger (61).

In dieser Arbeit wurden zwar eine im Mittel um 20% erhöhte Gegentransportrate an 33 Hypertonikern ($0,37 \pm 0,10 \text{ mmol/l}\cdot\text{h}$) gefunden, welche jedoch nicht signifikant war.

Die Tatsache, daß bei manisch - depressiven Erkrankungen ein veränderter Lithiumverteilungsquotient auftritt (82, 113), führte zur Entdeckung des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems (42, 85), welches wesentlich an der Einstellung des Lithiumgradienten beteiligt ist.

Ostrow (124) zeigte, daß bei einem Viertel dieser Patienten eine signifikante Abnahme der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate auftrat, was zu einem Anstieg des intrazellulären Lithiumgehaltes führte.

Diese Tatsache erlaubte uns, zwei Patienten, welche unter antidepressiver Behandlung von Dibenzepin (No-

veril^R) standen, aus dem Kollektiv der essentiellen Hypertoniker zu eliminieren. Erst dann war die Abweichung vom Normalkollektiv signifikant.

Die Koinzidenz zweier unterschiedlicher Krankheitsbilder wirft einige interessante Fragen bezüglich des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems auf. Von Canessa (20) wurde die These einer genetisch determinierten Erhöhung der NLG - Rate bei essentiellen Hypertonikern aufgestellt. Demgegenüber steht die These einer genetisch festgelegten, verminderten Aktivität des NLG - Systems (124, 127, 129) bei manisch - depressiven Kranken.

Was geschieht aber, wenn beide Krankheitsbilder zusammentreffen? Hat eine Erkrankung einen eventuell größeren Einfluß auf die Aktivität des NLG - Systems? Depressive Kranke ohne Lithiumtherapie haben im Durchschnitt eine um 65% niedrigere NLG - Rate von 0,11 mmol/l*h (124) gegenüber einem Normalkollektiv von 0,31 mmol/l*h. Umgekehrt kann man formulieren, daß in der Studie von Ostrow (124) die Normalpersonen eine um 130% höhere Gegentransportaktivität haben als die Patienten mit einer manisch - depressiven Psychose.

Canessa (20) und andere Autoren (15, 176) fordern eine 90 - 100% Erhöhung der NLG - Rate bei essentiellen Hypertonikern. Unsere Patienten würden mit Mittelwert = 0,20 mmol / l * h beiden Forderungen entsprechen. Woods (177) konnte eine 50 % Verminderung der Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate nach Ultrafiltration und eine 45 % Verminderung nach Hämodialyse bei Patienten mit essentieller Hypertonie feststellen. Er folgerte daraus einen dialysierbaren Plasmafaktor, welcher somit eine 90 - 100% Erhöhung der NLG - Rate bei essentiellen Hypertonikern erzeugt. Dies würde unsere Ergebnisse erklären und einerseits einem genetisch beding-

ten Einfluß, welchen Ostrow (124) bei manisch - depressiven Psychosen fordert, und einem durch einen Plasmafaktor bedingten exogenen Einfluß nicht widersprechen.

In nur einer (159) der oben genannten Studien über den Zusammenhang zwischen essentieller Hypertonie und der Erhöhung der NLG - Rate, wurde auf das eventuelle Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung eingegangen. Wäre diese Tatsache eine mögliche Erklärung für die so unterschiedlichen Angaben über die Aktivitätserhöhung des Lithiumionenausstromes?

Adragna (1) berichtete über eine 60%, Canali (19) über eine 50% höhere Gegentransportrate bei primär hypertensiven Patienten. Cusi (31) verglich Normotensive und eine Gruppe hypertensiver Patienten und fand einen 33 % Anstieg am Gegentransportsystem. Schließlich berichtete Brugnara (15) über eine 90 % Erhöhung des untersuchten Transportsystems an hypertensiven Frauen und Männern gegenüber Kontrollpersonen. In drei dieser Studien wurde eine Aussage über den Medikamentenstatus getroffen. So standen bei der Studie von Adragna (1) 15 Patienten unter der Therapie von Diuretika oder β - Blockern; bei zwei Patienten wurde die Therapie 48 Stunden vor Bluteinnahme unterbrochen, und fünf Patienten waren ohne Medikation. In der Arbeit von Brugnara (15) wurden bei allen Patienten 14 Tage vor Probeentnahme die Medikamente abgesetzt. Trevisan (159) unterteilte diese Hypertoniker in behandelte und unbehandelte.

Er stellte dabei fest, daß die Gruppe der Patienten, welche unter antihypertensiver Medikation standen, einen signifikant niedrigeren Serumkaliumspiegel als Unbehandelte und Normalpersonen aufwiesen. Eine meßbare negative Korrelation bestand zwischen der Aktivität des NLG - Systems und dem Serumkaliumspiegel

($r = -0,335$). Jedoch war diese von grenzwertiger Signifikanz ($p = 0,06$). Da die Patienten mit Medikation eine im Durchschnitt höhere Gegentransportrate als die ohne hatten, folgte Trevisan: Der vermehrte Aktivitätsanstieg des Gegentransportsystems bei behandelten Hypertonikern gegenüber unbehandelten führt zu dem Schluß, daß die primäre Hypertonie nicht die alleinige Einflußgröße auf das $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransportsystem sei. Es ist wahrscheinlich, daß die antihypertensive Behandlung, in welcher durchwegs Diuretika verwendet wurden, über die Senkung des Serumkaliumspiegels zu einer erhöhten Gegentransportrate führt.

Aus unserer Querschnittsstudie am Patientenkollektiv ergab sich, daß eine erhöhte Aktivität des NLG - Systems zusammen mit einer langzeitigen kaliuretischen Diuretikatherapie und einer chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellage auftritt. Aussagen über das Vorliegen einer chronischen Hypokaliämie wurden jedoch bei keiner der oben genannten Arbeiten getroffen.

Auch Trevisan (158) begnügte sich mit einer einmaligen Messung des Serumkaliumspiegels. Nur in einer Studie (1) suchte man den intraerythrozytären Kaliumspiegel zu dokumentieren. Dieser lag in der Arbeit von Adragna (1) bei essentiellen Hypertonikern mit $101,4 \pm 1,2$ mmol/l etwas höher als bei Normalpersonen, $100,8 \pm 1,0$ mmol/l. In unserer Arbeit bestätigte sich, daß die intraerythrozytären Kaliumwerte in der Gruppe der essentiellen Hypertoniker über denen der Normalpersonen lagen (Abb. 18), jedoch nicht außerhalb der Standardabweichung. In den Arbeiten von Canessa (20, 22) diente der Kaliumgehalt im Erythrozyten als einziger Parameter für den Körperkaliumhaushalt.

Es ist schwierig zu entscheiden, was die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der Na^+ - Li^+ -Gegentransportaktivität ist. Einerseits ist es wahrscheinlich, daß die Überlappungen zwischen den Gegentransportwerten, welche für Normalpersonen und Patienten gefunden wurden, ihren Grund in der 2 - 3-fachen interindividuellen Variabilität haben. Duhm (45, 47) veranschlagt sogar noch eine höhere Schwankungsbreite. Demgegenüber zeigt sich aber nur eine geringe intraindividuelle Variabilität von 6,5% über den Zeitraum eines Jahres. Duhm (44) postulierte daher die Aktivität bzw. die $V_{\max}$ des Na^+ - abhängigen Li^+ - Gegentransportes am Erythrozyten als eine für jedes Individuum charakteristische und stabile Eigenschaft. Dem widersprechen jedoch die bereits oben erwähnten Studien (153, 10, 12, 179, 61) über den Einfluß exogener Faktoren auf die Aktivität des Ionensystems.

Zum anderen ist eine Ursache für die unterschiedlichen Resultate in einer zum großen Teil nicht berücksichtigten chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellage, welche unter Umständen durch kaliuretische Diuretika erzeugt wurde, zu finden. So untersuchten von allen zitierten Autoren nur zwei (10, 12, 61) diesen Zusammenhang. Beide fanden eine signifikante Erhöhung der Aktivität des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems bei Patienten mit chronisch hypokaliämischer Stoffwechsellage. Dies bestätigen unsere Ergebnisse in Tabelle 6. Jedoch, so muß man sich fragen, nach welchen Kriterien ordneten sie die Patienten zu der Gruppe der "chronischen Hypokaliämiker".

Übereinstimmend wurden normotensive Patienten ausgesucht, bei denen mehrmals über einen längeren Zeitraum ein Plasmakaliumspiegel kleiner als 3,5 mmol / l

zu messen war. Anamnestisch lagen dieser chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellage meist ein Diuretika- oder Laxantienabusus oder eine chronische Diarrhoe zugrunde (10, 12, 61). Nach denselben Kriterien wurde auch bei uns die chronische Hypokaliämie verifiziert. Der einzige Unterschied lag darin, daß auch Patienten mit Hypertonie in dieses Kollektiv aufgenommen wurden.

Als weiteres Kriterium, das eine chronische hypokaliämische Stoffwechsellage verifizieren sollte, wurde in der Studie von Erdmann et al (61) die Anzahl an Glykosidbindungsstellen an den Erythrozyten gemessen. So ergab sich bei den Patienten mit langfristig vermindertem Kaliumgehalt eine um das doppelte erhöhte Zahl von Glykosidbindungsstellen gegenüber Hypertonikern. Dieser Zusammenhang war bereits aus früheren Studien (58, 62) bekannt. Da bei der chronischen Hypokaliämie der intraerythrozytäre Kaliumspiegel relativ unverändert gegenüber einer beachtlichen Abnahme des Plasmakaliumspiegels (= 3,5 mmol / l) blieb (58, 61) und gleichzeitig unter solchen Bedingungen eine Zunahme der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ - Aktivität gemessen wurde, ist die erhöhte Zahl von Glykosidbindungsstellen als eine durch den Kaliumgradienten induzierte Adaption des Enzymsystems gedeutet worden. Der nach dem oben beschriebenen Mechanismus somit konstant gehaltene intraerythrozytäre Kaliumspiegel, welcher, wenn überhaupt bestimmt, bei den Studien (1, 20, 21, 48) als einziger Parameter für den Kaliumhaushalt herangezogen wurde, erlaubt folglich keine Aussage über den Kaliumhaushalt, was auch aus unseren Ergebnissen hervorgeht.

Demgegenüber steht eine Arbeit an Patienten mit Hypokaliämie von Cumberbatch und Morgan (30), in wel-

cher eine positive nicht lineare Korrelation zwischen der extrazellulären und der intrazellulären Kaliumkonzentration gefunden wurde. Gleichzeitig stellten sie eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration fest, was sie zu der Schlußfolgerung veranlaßte, daß ein direkter inhibitorischer Effekt bei Hypokaliämie auf die Aktivität der Na^+ - K^+ -ATPase bestehe. Diese Ergebnisse fanden sie jedoch nur bei Patienten mit Plasmakaliumspiegeln $\approx 2,5 \text{ mmol/l}$. Da jedoch die meisten Patienten mit chronischer Hypokaliämie, wie auch in unserer Studie, Plasmakaliumspiegel zwischen 2,5 und 3,5 mmol/l aufwiesen (72, 102), gab es nur geringfügige Veränderungen des intrazellulären Kalium- und Natriumgehalts. Dies steht in Einklang mit den oben genannten Arbeiten (10, 61), welche bei chronischer Hypokaliämie keine signifikante Erhöhung der intraerythrozytären Natriumkonzentration feststellen sowie unseren Ergebnissen (Tabelle 6). Der fehlende Einfluß auf den intrazellulären Natriumgehalt von kaliuretischen Diuretika, welche über lange Zeit verabreicht wurden, läßt sich durch Bilanzuntersuchungen nachweisen (110). Sie zeigen, daß der Natriumverlust im wesentlichen auf die ersten 2 - 3 Tage nach der Therapieeinleitung beschränkt ist. Danach werden natriumkonservierende Mechanismen wirksam, die das Natriumdefizit weitgehend kompensieren. Bei der Gruppe der essentiellen Hypertoniker ergeben sich ebenso keine signifikanten Erhöhungen der intraerythrozytären Natriumkonzentration. In der Literatur liegen zum Teil vollkommen widersprüchliche Ergebnisse zu der im Fließgleichgewicht befindlichen intraerythrozytären Natriumkonzentration bei essentiellen Hypertonikern vor. So vertreten Losse (104, 105, 106) und Wessels (169, 170,

171) die Meinung einer erhöhten Natriumkonzentration und passiven Permeabilität für diese Kationen am Erythrozyten. Der intrazelluläre Natriumgehalt soll sogar als ein genetisch determinierter Marker für die essentielle Hypertonie dienen (106). Demgegenüber stehen Arbeiten von Wambach (165) und Walter (163, 164), die keine veränderte intrazelluläre Natriumkonzentration bei primären Hochdruckpatienten feststellen konnten. Dies bestätigen die oben zitierten Studien (1, 10, 23, 48, 61). Einige Autoren (15, 19, 31), welche sich mit der Ätiologie der essentiellen Hypertonie und der erhöhten Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems auseinandersetzen, trafen nicht einmal eine Aussage über den intrazellulären Natriumgehalt.

Ein Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte die hohe interindividuelle Streuung (158), welche bei unseren 17 Normalpersonen zwischen 5,8 und 10,8 mmol/l liegt, sein. Dafür würde auch die nur geringe intraindividuelle Schwankung (158) von 5,5% sprechen. Eine weitere Erklärung für die so gegensätzlichen Aussagen könnte auch in unterschiedlichen Methodiken der Na^+ -Bestimmung liegen. Darüberhinaus lassen sich bei den Arbeiten, welche sich mit dem intrazellulären Natriumgehalt bei essentiellen Hypertonikern beschäftigen, nur selten Angaben über Medikamente, sprich Antihypertensiva, oder spezielle diuretische Einflüsse finden. Abschließend läßt sich auch für die Bestimmung des intrazellulären Natriumgehalts bei Hypertonikern fordern, daß genauere Angaben über die oben genannten Bedingungen getroffen werden.

In unserer Längsschnittstudien an Normalpersonen stellte sich kein Effekt der beiden Diuretika, Hydrochloro-

thiazid und Piretanid, auf die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems ein. Da Hydrochlorothiazid, welches seine diuretische Wirkung vorwiegend durch Hemmung der Na^+ -Resorption am distalen Tubulus entfaltet, mit 25 mg pro Tag relativ mild dosiert wurde, trat über den gesamten Zeitraum keine hypokaliämische Stoffwechsellaage ein. Hingegen zeigte sich bei dem schwächer kaliuretisch aber dafür stärker volumenvermindernden Piretanid, welches, wie Furosemid und Etacrynsäure, seine diuretische Wirkung durch Hemmung der Resorption von NaCl und Wasser am aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife entwickelt, eine signifikante Verminderung der intraerythrozytären K^+ -Konzentration. Alle übrigen Parameter, die Veränderungen im Elektrolythaushalt anzeigen sollten, wie das Gesamtkörperkalcium, die Anzahl der Glykosidbindungsstellen, der Plasmakalium- und Natriumspiegel, sowie das intraerythrozytäre Natrium, gaben keine signifikanten Abweichungen wieder.

Vergleicht man den Verlauf des Plasmakaliumspiegels (Tab. 6 + 7) mit einer Studie von Morgan (119), so finden sich folgende Parallelen. Der mittlere Abfall des Plasmakaliumspiegels ist bei einem Schleifendiuretikum nur halb so groß wie bei einem Thiazid. Der maximale Abfall des Plasmakaliumspiegels bei Thiazidapplikation tritt am Ende der ersten Woche nach Therapie ein, was die meisten Längsschnittstudien bestätigen (35, 81, 89, 95, 173). Zum dritten pendeln sich Plasmakaliumwerte bei Thiaziden um 3,55 mmol/l und bei Schleifendiuretika um 3,73 mmol/l ein. Entscheidend ist, daß kein definitionsgemäß (3,5 mmol/l) hypokaliämischer Zustand gemessen wurde. Zur Dosierung von 25 mg Hydrochlorothiazid läßt

sich sagen, daß nur eine 2/3 Abnahme von ca. 0,4 mmol/l Plasmakalium zu erwarten war. Ein maximaler K^+ - Verlust tritt bei einer Dosierung von 75 mg (80, 119) ein.

Ein Abfall von 1 mmol/l an Kalium im Plasma entspricht einer Reduktion des Gesamtkörperkaliums zwischen 10 % (173) und 20 % (51). So läßt sich bei unseren Probanden ein Verlust von maximal 4 bis 8 % des gesamten im Körper befindlichen Kaliums abschätzen. Zum anderen wird bei einem Plasmakaliumspiegel, der größer als 3,5 mmol/l ist, in der Regel ein Gesamtkörperkaliumverlust unter 10 % (51), welcher ca. 240 mval (140) entspricht, erwartet. Aus dieser Schätzung läßt sich schließen, daß bei Kaliumverlusten in dieser Größenordnung keine signifikanten Veränderungen auftreten.

Dementsprechend ist auch das Verhalten der Glykosidrezeptoren zu bewerten. Da der Stimulus einer chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellaage ausblieb, stellte sich keine Zunahme der Anzahl an Glykosidbindungsstellen ein.

Die signifikante Reduktion des intraerythrozytären Kaliumspiegels unter Piretanid läßt sich schwer interpretieren. Einerseits wurde selbst bei unseren Patienten in der Querschnittstudie, welche eine chronisch hypokaliämische Stoffwechsellaage aufwiesen, keine signifikante Reduktion gegenüber Normalpersonen festgestellt. Dies läßt sich durch eine erhöhte Anzahl an Glykosidbindungsstellen erklären (58, 60, 62), was bedeutet, daß mehr $Na^+ - K^+$ - ATPase Enzyme vorhanden sind, um so den intrazellulären Kaliumspiegel konstant zu halten. Bei unserem Kollektiv, das mit Piretanid therapiert wurde, trat jedoch weder

eine signifikante Erniedrigung des Plasmakaliumspiegels auf, noch erhöhte sich die Zahl der Glykosidbindungsstellen. In der Studie von Cumberbatch (30) zeigte sich ebenfalls eine relativ geringe Veränderung des Natrium - und Kaliumspiegels im Erythrozyten von Patienten mit einem Kaliumspiegel zwischen 2,5 und 3,5 mmol/l. Da sich aber im Natriumhaushalt extrazellulär ein leichter Anstieg und intrazellulär ein leichter Abfall zeigt, welche beide nicht signifikant sind, kann dieser K^+ - Abfall im Erythrozyten nicht mit einer verminderten Aktivität der $Na^+ - K^+$ - ATPase erklärt werden. Andererseits ist es schwer, eine erhöhte Aktivität des $Na^+ - K^+$ - Cotransportsystems, welches durch Furosemid gehemmt wird, zu fordern, da keine Veränderungen im Na^+ - Haushalt vorliegen.

Die Konstanz des Natriumhaushalts wird bei Thiazid - Diuretika über eine Erhöhung des Aldosteronspiegels (110) erklärt, der den anfänglichen Verlust von Na^+ - Ionen in den ersten drei Tagen innerhalb einer Woche wieder ausgleicht. Auch durch Schleifen - diuretika wird das Renin - Angiotensin - Aldosteron - System aktiviert. Dieser Mechanismus könnte vielleicht den Verlust von intrazellulärem Kalium bei gleichbleibendem Natriumspiegel erklären. Jedoch sind noch weitere Untersuchungen für eine Erhärtung dieser Überlegung nötig.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, daß die beiden Diuretika keinen Einfluß auf das $Na^+ - Li^+$ - Gegentransportsystem haben, konnte Beuckelmann (12) in einer Studie an behandelten und unbehandelten essentiellen Hypertonikern nachweisen, daß keine Un-

terschiede in der durchschnittlichen Aktivität des untersuchten Transportsystems bestehen. Jedoch konnte er zeigen, daß bei einer chronisch hypokaliämischen Stoffwechsellage ein erhöhter Renin - Angiotensin - Aldosteron - Spiegel vorliegt. Duhm (48) wies bei vier von sechs Patienten mit tiefen Renin - Spiegeln und essentieller Hypertonie die niedrigsten Gegentransportraten nach. Eine mögliche Folgerung daraus wäre, daß die Hormone des Renin - Angiotensin - Aldosteron - Systems oder nur eines aus ihrer Reihe für eine direkte Wechselwirkung mit dem Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem, welches seine Aktivität erhöht, verantwortlich ist. Die chronisch hypokaliämische Stoffwechsellage wäre dann nur ein Indikator, der mit einer erhöhten Renin - Aldosteron - Aktivität korreliert. Diese These würde sich in die Reihe der hormonalen Interaktionen mit dem NLG - System eingliedern.

Abschließend ergibt sich, daß es bei zukünftigen Untersuchungen nicht notwendig ist, daß die antihypertensive Medikation (12, 175) abgesetzt wird. Demgegenüber ist jedoch eine genaue Kontrolle des Plasmakaliumspiegels zu fordern sowie Angaben über das eventuelle Vorliegen einer hypokaliämischen Stoffwechsellage, wobei eine genaue Differenzierung zwischen akut und chronisch unbedingt nötig ist.

Kurzfristiges Absetzen von Medikamenten, die bereits eine chronische Hypokaliämie erzeugt haben, genügt nicht, um eine Normalisierung des K^+ - Haushalts zu erreichen, da Diuretika - induzierte Kaliumverluste bei 30 - 40 % der Behandelten eine deutliche Hypokaliämie über Monate bis Jahre erzeugen können (36, 103, 173). Parallele Messungen des Renin - Aldoste-

ronspiegels empfehlen sich bei Aktivitätsmessungen des NLG - Systems. Darüberhinaus sind genaue Angaben über das eventuelle Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung zu fordern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreichen Untersuchungen zufolge ist sowohl bei therapierten wie auch bei nicht therapierten Patienten mit essentieller Hypertonie die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems am Erythrozyten signifikant (um ca. 30 % - 100 %) erhöht. Neuere Befunde der Arbeitsgruppe von Erdmann zeigten auch bei nicht essentiell hypertensiven jedoch hypokaliämischen Patienten eine Beschleunigung der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate. Da essentiell hypertensive Patienten häufig mit Diuretika therapiert werden, die tendenziell eine hypokaliämische Stoffwechsellage erzeugen, stellte sich die Frage, inwieweit eine verminderte Plasma - Kalium - Konzentration an dem Anstieg der Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems bei essentiell hypertensiven Patienten beteiligt ist. Zum anderen sollte untersucht werden, ob niedrige Dosierungen von Hydrochlorothiazid (25 mg / die) und Piretanid (6 mg / die) über eine Senkung des Plasma - Kalium - Spiegels eine Beschleunigung der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate induzieren.

Diesen beiden Fragenkomplexen wurde in einer Querschnittstudie und zwei Längsschnittstudien nachgegangen. Die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems wurde nach der Methode von Canessa bestimmt, indem Erythrozyten mit Li^+ aufgeladen und die Li^+ - Abgabe in einem Na^+ - freiem und einem Na^+ - reichem Medium gemessen wurde. In der Querschnittstudie waren 17 normotensive Probanden 18 Patienten gegenübergestellt, von denen elf eine essentielle Hypertonie und zehn eine chronische Hypokaliämie mit Plasma - K^+ - Konzentrationen von kleiner als 3,5 mmol / l aufwiesen. Die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems lag bei den normotensiven Kontrollpersonen mit $0,33 \pm 0,07$

mmol pro Liter Erythrozyt und Stunde im oberen Bereich der von anderen Autoren angegebenen Normalwerte. Bei Männern waren die Transportraten zwar geringfügig, aber nicht signifikant höher als bei Frauen. Bei den vier essentiell hypertensiven Patienten mit normalen oder nur kurzzeitig verminderten Plasma - K^+ - Konzentrationen war die NLG - Rate nicht signifikant erhöht. Bei den übrigen sieben Patienten mit primärer Hypertonie, die gleichzeitig eine chronische Hypokaliämie aufwiesen, war die NLG - Rate dagegen um im Mittel 80 % beschleunigt ($p < 0,05$). Die Erhöhung der Aktivität des NLG - Systems in der untersuchten Gruppe von essentiellen Hypertonikern ist somit möglicherweise zu einem wesentlichen Anteil auf die bei den meisten der Patienten vorliegende Hypokaliämie zurückzuführen. In der Gesamtgruppe der chronisch hypokaliämischen Patienten, von denen 80 % Diuretika einnahmen, war die NLG - Aktivität im Mittel um 70 % erhöht. Bei akuter Hypokaliämie blieb der Gegentransport dagegen unverändert. Hinsichtlich der Geschlechter fanden sich keine spezifischen Unterschiede in der NLG - Aktivität. Der erythrozytäre Na^+ - und K^+ - Gehalt, sowie die Li^+ - Konzentration nach Aufladung in einem 150 mM Medium waren bei keiner der Patientengruppen signifikant verändert.

In den beiden Längsschnittstudien wurden einmal vier und einmal sieben gesunden Probanden das Thiazid- bzw. das Schleifendiuretikum über einen Zeitraum von vier Monaten - das entspricht einer Erythrozytengeneration - verabreicht. Parameter, welche Veränderungen im Kaliumhaushalt anzeigen sollten, waren der Plasmakaliumspiegel, das intraerythrozytäre Kalium, das Gesamtkörperkalium und die Anzahl der Glykosidbindungsstellen. Die Plasma - K^+ - Konzentration zeigte in beiden Gruppen einen geringen Abfall, der jedoch nicht signifikant war. Denn bei keinem der Pro-

banden wurde der hypokaliämische Grenzwert von 3,5 mmol / l unterschritten. Alle übrigen Parameter gaben keinen Hinweis für eine hypokaliämische Stoffwechsellage bei beiden Diuretika. Auch der Plasma- und intraerythrozytäre Natriumspiegel zeigten keine signifikanten Veränderungen. Eine Erhöhung der NLG - Aktivität sowie der Lithiumeinstromgeschwindigkeit ließ sich bei beiden Studien nicht nachweisen.

Daraus ergibt sich, daß in der gewählten Dosierung die Diuretika, Piretanid und Hydrochlorothiazid, keinen direkten Einfluß auf die Aktivität des NLG - Systems haben. Somit dürfte die NLG - Beschleunigung auf die durch die Diuretika induzierte Hypokaliämie zurückzuführen sein. Insgesamt bestätigen die vorgelegten Befunde, daß neben genetischen auch exogene Faktoren die Aktivität des NLG - Systems beeinflussen können. Hier ist in erster Linie die Plasma - K^+ - Konzentration zu nennen. Deshalb sollten in allen zukünftigen Messungen über Veränderungen des NLG - Transportsystem bei Hypertonie die Plasma - K^+ - Konzentration mitbestimmt werden, damit der eventuelle Einfluß einer Hypokaliämie auf die Transportrate eliminiert werden kann. Ebenso sollten Patienten mit Erkrankungen aus dem manisch - depressiven Formenkreis aus derartigen Untersuchungen ausgeschlossen werden, da hier mit erniedrigter NLG - Aktivität zu rechnen ist.

Aufgrund des großen Überlappungsbereiches mit Normalpersonen und der oben dargestellten Zusammenhänge ist eine routinemäßige Aktivitätsbestimmung des NLG - Systems nicht geeignet, eine primäre von sekundären Formen der Hypertonie zu unterscheiden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADRAGNA, C.N., CANESSA, M.L., SOLOMON, H., et al :
Red cell lithium - sodium - countertransport and sodium -
potassium - cotransport in patients with essential hyper-
tension.
Hypertension 4, 795 - 804 (1982)
2. ALBRECHT, J., MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B.:
Zur klinischen Bedeutung der intraerythrozytären Lithium-
konzentration: Ergebnisse einer katamnestischen Studie.
Arzneim. - Forsch. 26, 1145 - 1147 (1976)
3. ALLEN, T.H., ANDERSON, E.C., LANGHAM, W.H.:
Total body potassium and gross body composition in relation
to age.
J. Gerontol. 15, 348 - 357 (1960)
4. ANDERSON, E.C.:
Determination of body potassium by 4 gamma counting.
In: Radioactivity in man.
Ed. C.C.Thomas, 2 nd Symp. Springfield (Ill./ USA), 211
(1965)
5. ASTRUP, J.:
The effect of hypokalaemia and of digoxin therapy of red
cell sodium and potassium content.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33, 11 (1974)
6. BAASTRUP, P.C., SCHOU, M.:
Lithium as a prophylactic agent against recurrent depres-
sion and manic - depressive psychosis.
Arch. Gen. Psychiat. 16, 162 (1967)
7. BEAUGÉ, L.A., ORTIZ, O.:
Further evidence for a potassium - like action of lithium
ions on sodium efflux from frog skeletal muscle.
J. Physiol. 226, 675 (1972)

8. BEAUGÉ, L.A., CAMPILLO, E.D.:
The ATP dependance of a ouabain - sensitive sodium efflux activated by external sodium, potassium and lithium in human red cells.
Biochem. Biophys. Acta 433, 547 (1976)
9. BECKER, B.F., DUHM, J.:
Evidence for anionic cation transport of lithium, sodium and potassium across the human erythrocyte membran induced by divalent anions.
J. Physiol. 282, 149 (1978)
10. BEUCKELMANN, D., ERDMANN, E.:
Exogenous factors influencing the human erythrocyte sodium - lithium countertransportsystem.
Eur. J. Clin. Invest. 14, 392 - 397 (1984)
11. BEUCKELMANN, D., ERDMANN, E.:
Perturbation of sodium - lithium countertransport in red cells.
N. Engl. J. Med. Vol. 312 No. 18, 1193 - 1194 (1985)
12. BEUCKELMANN, D., MEYER, H.D., ERDMANN, E.:
 Na^+ - Li^+ countertransport in human erythrocytes - Effects of hypokalaemia, oral contraceptives and antihypertensive medication.
Klin. Wochenschr. 63 (Suppl. III), 1 - 4 (1985)
13. BODDY, K., KING, P.C., TOTHILL, P., et al :
Measurement of total body potassium with a shadow shield whole - body counter : calibration and errors.
Phys. Med. Biol. 16, 275 - 282 (1971)
14. BODDY, K., KING, P.C., HUME, R., et al :
The relation of total body potassium to height, weight and age in normal adults.
J. Clin. Pathol. 25, 512 - 517 (1972)
15. BRUGNARA, C., CORROCHER, R., FORONI, L., STEINMAYR, M., BONFATI, F., DE SANDRE, G.:
Lithium - sodium - countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects; Relationship with age and plasma renin activity.
Hypertension 5, 529 - 534 (1983)

16. BURRIEL - MARTI, F., RAMIREZ - MUNOZ, J.:
Flame Photometry
Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1957)
17. CADE, J.F.J.:
Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.
Med. J. Aust. 2, 349 (1949)
18. CALLAHAN, T.J., GOLDSTEIN, D.A.:
Anion inhibitor - sensitive unidirectional sodium movement
in the human erythrocyte.
J. Gen. Physiol. 72, 87 (1978)
19. CANALI, M., BORGHI, L., SANI, E., CURTI, A., MONTANARI, A.,
NOVARINI, A., BORGHETTI, A.:
Increased erythrocyte lithium - sodium - countertransport in
essential hypertension : its relationship to family history
of hypertension.
Clin. Sci. 61, 13 (1981)
20. CANESSA, M.L., ADRAGNA, N.C., COLVER, J., ARKIN, D.,
CONNOLLY T.M., SOLOMON, H., TOSTESON, D.C.:
Li - Na - countertransport is increased in red cells of pa-
tients with essential hypertension.
Clin. Res. 27, 511 A (1979)
21. CANESSA, M.L., ADRAGNA, N.C., BIZE, I., CONNOLLY, T.M.,
SOLOMON, H., WILLIAMS, G., SLATER, E., TOSTESON, D.C.:
Ouabain - insensitive cation transport in the red cells of
normotensive and hypertensive subjects.
In: Intracellular electrolytes and arterial hypertension
(First intern. symposium).
Ed. H.Losse, H.Zumkley, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New
York, 239 - 250 (1980)
22. CANESSA, M.L., ADRAGNA, N.C., SOLOMON, H., CONNOLLY, T.M.,
TOSTESON, D.C.:
Increased sodium - lithium - countertransport in red cells
of patients with essential hypertension.
N. Engl. J. Med. 302, 772 - 776 (1980)

23. CANESSA, M.L., BIZE, I., SOLOMON, H., ADRAGNA, N.,
TOSTESON, D.C., DAGHER, G., GARAY, R., MEYER, P.:
 Na^+ - Li^+ - Countertransport in human red cells, function,
dysfunction and genes in essential hypertension.
Clin. Exp. Hypertension 3 (4), 783 - 795 (1981)
24. CASPER, R.C., PANDEY, G., GOSENFELD, L., DAVIS, J.M.:
Intracellular lithium and clinical response.
Lancet II, 418 - 419 (1976)
25. CAZULLO, C.L., SMERALDI, E., SACCHETTI, E.:
Intracellular lithium concentration and clinical response.
Br. J. Psychiat. 126, 298 (1975)
26. CHAN, P.C., SANSLONE, W.R.:
The influence of a low potassium diet on rat - erythrocyte -
membrane. Adenosine Triphosphatase.
Arch. Biochem. Biophys. 134, 48 - 52 (1969)
27. COHN, S.H., DOMBROWSKI, C.S., PATE, H.R., et al :
A whole body counter with an invariant response to radio-
nuclide distribution and body size.
Phys. Med. Biol. 14, 645 - 658 (1969)
28. COHN, S.H., DOMBROWSKI, C.S.:
Absolute measurement of whole - body potassium by gamma -
ray spectrometry.
J. Nucl. Med. II, 230 - 246 (1970)
29. COPER, H.:
Psychopharmaka - Pharmakotherapie von Psychosen und psycho-
reaktiven Störungen
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
W.Forth, D.Henschler, W.Rummel, (Hg.), B.J. - Wissenschafts-
verlag, Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich,
3.A., 454 (1980)
30. CUMBERBATCH, M., MORGAN, D.B.:
Erythrocyte sodium and potassium in patients with hypoka-
laemia.
Clin. Sci. 63, 167 - 176 (1983)

31. CUSI, D., BARLASSINA, C., FERRANDI, M., PALAZZI, P.,
CELEGA, E., BIANCHI, G.:
Relationship between altered Na^+ - K^+ - cotransport and Na^+ -
 Li^+ - countertransport in the erythrocytes of " essential "
hypertensive patients.
Clin. Sci. 61, 33 - 36 (1981)
32. CUSI, D., BARLASSINA, C., FERRANDI, M., PALAZZI, P.,
CELEGA, E., BIANCHI, G.:
Relationship between altered Na^+ - K^+ - cotransport in normo-
tensive sons of hypertensive patients.
N. Engl. J. Med. 306, 593 (1982)
33. DAHL, L.K.:
Salt intake and hypertension.
In: Hypertension, physiopathology and treatment.
Ed. I.Genest, E.Koiw, O.Kochel, Mc Graw - Hill, New York,
548 (1977)
34. D'AMICO, G.:
Red cell Na and K in congestive heart failure, essential
hypertension and myocardial infarction.
Am. J. Med. Sci. 236, 156 - 161 (1958)
35. DARGIE, H.J., BODDY, K., KENNEDY, A.C., KING, P.C.,
REUD, P.R., WARD, D.M.:
Total body potassium in long - term frusemide therapy :
is potassium supplementation necessary ?
Br. Med. J., ii : 316 - 319 (1974)
36. DAVIDSON, C., BURKINSHAW, L., MC LACHLAN, M.S.F.,
MORGAN, D.B.:
Effect on long term diuretic treatment of hypertension.
Compr. Ther. 3, 41 (1977)
37. DELWAIDE, P.A.:
Body potassium measurements by whole - body counting :
scanning of patients populations.
J. Nucl. Med. 14, 40 - 48 (1973)

38. DEMISCH, L., BOCHNIK, H.J.:
Zur Verbesserung der Lithiumprophylaxe endogen phasischer
Psychosen : Aspekte der parallelen Lithiumbestimmung im Se-
rum und im Erythrozyten.
Arzneim. - Forsch. 26, 1149 - 1151 (1976)
39. DORUS, E., PANDEY, G.N., FRAZER, A., MENDELS, I.:
Genetic determinate of lithium ion distribution. I. An in
vitro monozygotic dizygotic twin study.
Arch. Gen. Psychiat. 31, 463 - 465 (1974)
40. DORUS, E., PANDEY, G.N., DAVIS, J.M.:
Genetic determinant of lithium ion distribution. An in vivo
monozygotic dizygotic twin study.
Arch. Gen. Psychiat. 32, 1097 - 1102 (1975)
41. DUHM, J., BECKER, B.F., EISENRIED, F., GREIL, W.:
Different modes of passive lithium uptake by human erythro-
cytes. FEBS - symposium on the biochemistry of membrane tran-
sport. Zürich, July 18 - 23
Abst. Vol. 342 (1976)
42. DUHM, J. EISENRIED, F., BECKER, B.F., GREIL, W.:
Studies on the lithium transport across the red cell
membrane. I. Li^+ - uphill transport system of human erythro-
cytes.
Pflügers Arch. 364, 147 - 155 (1976)
43. DUHM, J., BECKER, B.F.:
Studies on the lithium transport across the red cell mem-
brane. II. Characterization of ouabain - sensitive and
ouabain insensitive lithium transport. Effects of bicarbo-
nate and dipyridamole.
Pflügers Arch. 357, 211 - 219 (1977)
44. DUHM, J., BECKER, B.F.:
Studies on the lithium transport across the red cell mem-
brane. III. Factors contributing to intraindividual variabi-
lity of Li^+ - distribution across the human red cell membrane
Pflügers Arch. 368, 203 - 208 (1977)

45. DUHM, J., BECKER, B.:
Studies on the lithium transport across the red cell membrane. IV. Interindividual variations in the Na^+ - dependent Li^+ - countertransport system of human erythrocytes.
Pflügers Arch. 370, 211 - 219 (1977)
46. DUHM, J., GÖBEL, B.O., LORENZ, R., WEBER, P.L.:
 Na^+ - K^+ - cotransport and Na^+ - Li^+ - countertransport in erythrocytes from essential hypertensive patients.
Pflügers Arch. Supp. 391, R 21 (1981)
47. DUHM, J., GÖBEL, B.O.:
Sodium - Lithium exchange and sodium - potassium cotransport in human erythrocytes. Part 1 : Evaluation of a simple uptake test to assess the activity of the two transport systems.
Hypertension 4, 468 - 476 (1982)
48. DUHM, J., GÖBEL, B.O., LORENZ, R., WEBER, P.L.:
Sodium - lithium exchange and sodium - potassium cotransport in human erythrocytes. Part 2 : A simple uptake test applied to normotensive and essential hypertensive individuals.
Hypertension 4, 477 - 482 (1982)
49. DUNHAM, P.B., SENYK, O.,:
Lithium efflux through the Na^+ - K^+ - pump in human erythrocytes.
Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 74 No. 7, 3099 (1977)
50. DUNN, M.J.:
The effects of transport inhibitors an sodium outflux and influx in red cell blood cells : evidence for exchange diffusion.
J. Clin. Invest. 49, 1804 - 1814 (1970)
51. EDMONDS, C.J., JASANI, B.:
Total - body potassium in hypertensive patients during prolonged diuretic therapy.
Lancet II, 8 - 12 (1972)

52. EHRLICH, B.E., DIAMOND, J.:
Lithium - induced changes in sodium - lithium countertransport.
Biochem. Pharmacol. Vol. 30 No. 18, 2539 - 2543 (1981)
53. ELLIS, K.J., SHUKLA, K.K., COHN, S.H., et al :
A predictor for total body potassium in man based on height, weight, sex and age : applications in metabolic disorders.
J. Lab. Clin. Med. Vol. 83 No. 5, 716 - 727 (1974)
54. ELIZUR, A., SHOPSIN, B., GERSHON, S., ELLENBERGER, A.:
Intraextracellular lithium ratios and clinical course in affective states.
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 947 (1972)
55. ERDMANN, E., SCHONER, W.:
Ouabain - receptor interactions in (Na^+ - K^+) - ATPase preparations from different tissues and species. Determination of kinetic constants and dissociation constants.
Biochem. Biophys. Acta 307, 386 - 398 (1973)
56. ERDMANN, E., SCHONER, W.:
Korrelation der Bindung von Herzglykosiden an ihren Rezeptor und der Hemmung der (Na^+ - K^+) - aktivierbaren ATPase - Klinische Bedeutung und Anwendungsmöglichkeit.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1075 - 1077 (1974)
57. ERDMANN, E., HASSE, W.:
Quantitative aspects of ouabain binding to human erythrocyte and cardiac membranes.
J. Physiol. 251, 671 - 682 (1975)
58. ERDMANN, E., KRAWIETZ, W.:
Increased number of ouabain binding sites in human erythrocyte membranes in chronic hypokalaemia.
Acta Biol. Med. Germ. 36, 879 - 883 (1977)
59. ERDMANN, E., KRAWIETZ, W., KOCH, M.:
Cardiac glycoside receptors in disease : the number of ouabain binding sites in human erythrocytes is subject to regulation.
In: Na^+ - K^+ - ATPase, structure and kinetics.
Ed. J.G.Skou, Academic Press, London, 517 - 524 (1979)

60. ERDMANN, E., WERDAN, K., HEGELBERGER, R., PRUCHNIEWSKI, M., CHRISTL, S.T.:
Determination of the number of (Na^+ - K^+) - ATPase molecules, their enzymatic activity and the active Na^+ - K^+ - transport of human erythrocytes in hypokalaemia and in hypertension.
In: I. Intern. Symp. Münster. Intracellular electrolytes and arterial hypertension.
Ed. H.Zumkley, H.Losse, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 164 - 170 (1980)
61. ERDMANN, E., SCHMIDINGER, U.:
Ouabain - sensitive and insensitive cation transport in normotensives and hypertensives in hypokalemic states.
In: Topics in pathophysiology of hypertension.
Ed. H.Villarreal, M.P.Sambhi, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, The Hague 1984, 162 - 171 (1984)
62. ERDMANN, E., WERDAN, K., KRAWIETZ, W.:
Influence of digitalis and diuretics on ouabain binding sites on human erythrocytes.
Klin. Wochenschr. 62, 87 - 92 (1984)
63. FIEVE, R.R., KUMBARACI, T., DUNNER, D.L.:
Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II and unipolar patients.
Am. J. Psychiat. 133, 925 - 929 (1976)
64. FLEMENBAUM, A., WEDDIGE, R., MILLER, J.:
Lithium erythrocyte - plasma ratio as a predictor of response.
Am. J. Psychiat. 135, 336 - 338 (1978)
65. FLEAR, C.T.G.:
Significance of potassium and sodium masses in cardiac disease.
In: Compartments, pools and spaces in medical physiology.
Ed. P.E.E.Bergner, C.C.Lushbaugh, US Atomic Energy Commission (1967)

66. FORBES, G.B., GALLUP, J., HURSH, J.B.:
Estimation of total body fat from potassium - 40 content.
Sci. 133, 101 - 102 (1961)
67. FORBES, G.B., SCHULTZ, F., CATARELLI, C., AMIRHAKIMI, G.H.:
Effects of body size on potassium - 40 measurement in the
whole body counter (tilt - chair technique).
Health Physics 15, 435 - 442 (1968)
68. FUNDER, J., WIETH, J.O.:
Effects of some monovalent ions on fluxes of Na^+ and K^+ ,
and on glucose metabolism of ouabain treated human red cells
Acta Physiol. Scand. 71, 168 (1967)
69. FUNDER, J., WIETH, J.O.:
Human red cell sodium and potassium in metabolic alkalosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34, 49 (1974)
70. FUNDER, J., WIETH, J.O.:
Combined effects of digitalis therapy and of plasma bicar-
bonate on human red cell sodium and potassium.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34, 153 - 160 (1974)
71. FUNDER, J., TOSTESON, D.C., WIETH, J.C.:
Effects of bicarbonate on Li^+ - transport in human red cells.
J. Gen. Physiol. 71, 721 - 746 (1978)
72. GARAY, R.P., GARRAHAN, P.J.:
The interaction of sodium and potassium with the sodium
pump in red cells.
J. Physiol. 231, 297 - 325 (1973)
73. GARAY, R.P., MEYER, P.:
A new test showing abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in ery-
throcytes of essential hypertensive patients.
Lancet I, 349 - 353 (1979)
74. GARAY, R.P., DAGHER, G.:
Erythrocyte Na^+ and K^+ transport systems in essential hyper-
tension.
In: Intracellular erythrocytes and arterial hypertension.
Ed. H.Zumkley and H.Losse, Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
New York, 69 - 70 (1980)

75. GARAY, R.P., DAGHER, G., MEYER, P.:
An inherited sodium ion - potassium ion cotransport defect
in essential hypertension.
Clin. Sci. 59, 191 - 193 (1980)
76. GARAY, R.P., DAGHER, G., PERNOLLET, M.G., DEVYNK, M.A.,
MEYER, P.:
Inherited defect in a Na^+ - K^+ cotransport system in erythro-
cytes from essential hypertensive patients.
Nature, London, 284, 281 - 283 (1980)
77. GARDENER, J.D., KIINO, D.R.:
Ouabain - binding and cation transport in human erythrocytes.
J. Clin. Invest. 52, 1845 - 1851 (1973)
78. GARRAHAN, P., GLYNN, R.P.:
The sensitivity of the sodium pump to external sodium.
J. Physiol. 192, 175 - 188 (1967)
79. GARROD, A., (ed.) :
The nature and treatment of gout and rheumatic gout.
Malton and Maberly, London, 435 (1959)
80. GERESHON, S.:
Lithium in mania.
Clin. Pharmacol. Ther. II, 168 - 187 (1970)
81. GOSFIELD, E.J., GILLENWATER, J.:
Six month double - blind study of benzothiazide drug effects
on hypertension and selected blood chemistries.
Curr. Ther. Res. 7, 249 - 256 (1965)
82. GREIL, W., SCHNELLE, K., SEIBOLD, S.:
Intra-, extrazelluläres Lithium - Verhältnis. Klinische und
experimentelle Befunde an Thrombocyten und Erythrocyten.
Arzneim. - Forsch. 24, 1079 - 1084 (1974)
83. GREIL, W., EISENRIED, F., DUHM, J.:
Über die Verteilung von Lithium zwischen Erythrozyten und
Plasma : In vitro - Untersuchungen zum Lithium - Transport
an Menschen - Erythrozyten.
Arzneim. - Forsch. 26, 1147 - 1149 (1976)

84. GRFIL, W., EISENRIED , F., PECKER, B.F., DUHM, J.:
Interindividual differences of the Na^+ - dependent Li^+ - countertransport system and of the Li^+ - distribution ratio across the red cell membrane among Li^+ treated patients.
Psychopharmacology 53, 19 (1977)
85. HAAS, M., SCHOOLER, J., TOSTESON, D.C.:
Coupling of lithium to sodium transport in human red cells.
Nature 258, 425 - 427 (1975)
86. HALL, M., (ed.) :
Principles of the theory and practice of medicine.
Little and Brown, Boston, 437 (1839)
87. HELLERSTEIN, S., SURAPATHANA, L.:
Erythrocyte composition in diarrhoeal dehydration.
L. Pediatr. 78, 585 (1971)
88. HERRMANN, R., ALKEMADE, C.T.J.,:
Flame photometry (Übersetzung der 2. dtsh. Auflage durch P. Gilbert)
Intersci. Publishers, New York, London (1963)
89. HESP, R., WILKINSON, P.R.:
Potassium supplementation thiazide therapy.
Lancet II, ii : 1144 (1976)
90. HEWICK, D.S., MURRAY, N.:
Red - blood - cell levels and lithium toxicity.
Lancet II, 473 (1976)
91. HOFFMANN, J.F.:
The red cells membrane and the transport of Na^+ and K^+ .
Am. J. Med. 41, 666 - 680 (1966)
92. HOKIN - NEAVERSON, M., SPIEGEL, D.A., LEWIS, W.L.:
Deficiency of erythrocyte sodium pump activity in bipolar manic - depressive psychosis.
Life Sci. 15, 1739 - 1748 (1974)

93. HOKIN - NEAVERSON, M., BURCKHARDT, W.A., JEFFERSON, J.W.:
Increased erythrocyte Na^+ pump and $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - ATPase activity during lithium therapy.
Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 14, 117 - 125 (1976)
94. HUGHES, D., WILLIAMS, R.E., SMITH, A.H.:
Clinical studies on whole - body potassium content measured by gamma - ray spectrometry in health and disease.
Clin. Sci. 31, 503 - 509 (1967)
95. IAATTELA, A.:
Clinical efficacy of fixed combinations of saluretic agents and potassium in sustained release form for the treatment of arterial hypertension.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 4, 146 - 149 (1972)
96. IBSEN, H.:
Red blood cell potassium as a measure of body potassium in thiazide - treated patients with essential hypertension.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34, 161 (1974)
97. IBSEN, H., et al :
Essential hypertension : sodium - lithium countertransport in erythrocytes from patients and from children having one hypertensive parent.
Hypertension 4, 703 - 709 (1982)
98. JOHNSON, F.N., (ed.) :
Lithium research and therapy.
Academic Press, London, (1975)
99. JOHNNY, K.V., WORTHEY, B.W., LAWREME, J.R., et al :
A whole - body counter serial studies of total body potassium.
Clin. Sci. 39, 319 - 326 (1970)
100. KEITEL, H.G.:
Comparison of the change in red cell potassium content with total body balance of potassium during potassium therapy.
J. Lab. Clin. Med. 49, 267 (1957)

101. KUHN, W.:
Regelwidrigkeiten des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft - Spätgestosen
In: Lehrbuch der Geburtshilfe
G.Martius, (Hg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
S.A., 251 - 252 (1980)
102. LAWSON, D.A., HENRY, D.A., LOWE, I.M., GRAY, I.M.B.,
MORGAN, H.G.:
Severe Hypokalemia in hospitalised patients.
Arch. Int. Med. 139, 978 - 980 (1979)
103. LEEMHUIS, M.P., VAN DAMME, K.J., STRUYVENBERG, A.:
Effects of chlortalidone on serum and total potassium in
heart - disease.
Lancet II, 1044 (1976)
104. LOSSE, H., WEHMEYER, H., WESSELS, F.:
Der Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrozyten bei arterieller Hypertonie.
Klin. Wochenschr. 38, 393 (1960)
105. LOSSE, H., ZUMKLEY, H., WEHMEYER, H.:
Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wassergehalt von
Erythrozyten bei arterieller Hypertonie.
Zeitschr. Kreislaufforsch. 51, 43 - 51 (1962)
106. LOSSE, H., ZIDEK, W., ZUMKLEY, H., WESSELS, F., VETTER, H.:
Intracellular Na^+ as a genetic marker of essential hypertension.
Clin. Exp. Hypertension 3, 627 - 640 (1981)
107. LYTTKENS, L., SÖDERBERG, V., WETTERBERG, L.:
Increased lithium erythrocyte plasma ratio in manic - depressive psychosis.
Lancet I, 40 (1973)
108. MAHONEY, J.R., ETKIN, N.L., MESWIGAN, I.D., EATON, J.W.:
Assessment of red cell sodium transport in essential hypertension.
Blood 59, 439 - 442 (1982)

109. MALLINGER, A.G., KUPFER, D.I., POUST, R.I., HANIN, I.:
In vitro and in vivo transport of lithium by human erythrocytes.
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 467 - 473 (1975)
110. MARONDE, R.F., MILGROM, M., DICKEY, I.M.:
Potassium loss with thiazide therapy.
Am. Heart J. Vol. 78 No. 1, 16 - 21 (1969)
111. MELTZER, H.L., ROSOFF, C.J., KASSIR, S., FIEVE, R.R.:
Active efflux of lithium from erythrocytes of manic - depressive subjects.
Life Sci. 19, 371 - 380 (1976)
112. MENDELS, J., FRAZER, A., SECUNDA, S.K.:
Intraerythrocyte sodium and potassium in manic - depressive illness.
Biol. Psychiat. 5, 165 - 171 (1972)
113. MENDELS, J., FRAZER, A.:
Intracellular lithium concentration and clinical response.
Towards a membrane theory of depression.
J. Psychiat. Res. 10, 9 (1973)
114. MENDELS, J., FRAZER, A.:
Alterations in cell membrane activity in depression.
Am. J. Psychiat. 131, 1240 - 1246 (1974)
115. MENDELS, J.:
Lithium research and therapy.
Ed. F.N.Johnson, Academic Press, London, 43 - 62 (1975)
116. MENDELS, J., FRAZER, A., DAVON, I., KUKOPULOS, A.,
REGINALDI, D., TONDO, L., CALIARI, B.:
Intraerythrocyte lithium ion concentration and longterm maintenance treatment.
Lancet I, 966 (1976)
117. MENDLEWICZ, J., VERBANCK, P.:
Lithium ratio and clinical response in manic depressive illness.
Lancet I, 41 (1977)

118. MOORE, F.D., EDELMANN, I.S., OLNEY, J.M., JAMES, A.H.,
BROOKS, L., WILSON, G.M.:
Body sodium and potassium : III. Inter - related trends in
alimentary, renal and cardio - vascular disease : Lack of
correlation between body stores and plasma concentration.
Metabolism 3, 334 (1954)
119. MORGAN, D.B., DAVIDSON, C.:
Hypokalaemia and diuretics : an analysis of publications.
Br. Med. J. 905 - 908 (29. March 1980)
120. NAYLOR, G.J., DICK, D.A.T., DICK, E.G., LE POIDEVIN, D.,
WHYTE, S.F.:
Erythrocyte membrane cation carrier in depressive illness.
Psychol. Med. 3, 502 - 508 (1973)
121. NAYLOR, G.J., DICK, D.A.T., DICK, E.G., MOODY, J.P.:
Lithium therapy and erythrocyte membrane cation carrier.
Psychophax Macologia, Berlin, 37, 81 - 86 (1974)
122. OBERHAUSEN, E., ONSTEAD, C.O.:
Relationship of potassium content of man with age and sex
results of 10000 measurements of normal persons. Factors
influencing potassium content.
In: Radioactivity in man.
Ed. C.C.Thomas, 2 nd Symp. Springfield (Ill./ USA), 179 -
185 (1965)
123. ONSTEAD, C.O., OBERHAUSEN, E., KEAVY, F.V.:
Messungen des Kalium - und Caesium - 137 - Gehalts der deu-
tschen Bevölkerung.
Atompraxis 6, 337 - 340 (1960)
124. OSTROW, D.G., PANDEY, G.N., DAVIS, J.M., HURT, S.W.,
TOSTESON, D.C.:
A heritable disorder of lithium transport in erythrocytes
of a subpopulation of manic - depressive patients.
Am. J. Psychiat. 135, 1070 - 1078 (1978)
125. PANDEY, G.N., JAVAID, J., DAVIS, J.M., TOSTESON, D.C.:
Mechanism of lithium transport in red blood cells.
Physiologist 19, 321 (1976)

126. PANDEY, G.N., DAVIS, J.M., OSTROW, D.G., et al :
Lithium transport in red cells of manic depressive patients.
Clin. Pharmacol. Ther. 21, 113 - 114 (1977)
127. PANDEY, G.N., OSTROW, D.G., HAAS, M., et al :
Abnormal lithium and sodium transport in erythrocytes of
a manic patient and some members of his family.
Proc. Natl. Acad. Sci. 74, 3608 - 3611 (1977)
128. PANDEY, G.N., SARKADI, B., HAAS, M., GUNN, R.B., DAVIS, J.M.,
TOSTESON, D.C.:
Lithium transport pathways in human red cells.
J. Gen. Physiol. 72, 233 - 247 (1978)
129. PANDEY, G.N., DORUS, E., DAVIS, J.M., TOSTESON, D.C.:
Lithium transport in human red cells : genetic and clinical
aspects.
Arch. Gen. Psychiat. 36, 901 - 908 (1979)
130. PARKER, J.C., WOLF, L.G.:
Pathological alterations of cation movements in red cells.
Arch. Int. Med. 129, 320 (1972)
131. PATRICK, J., JONES, N.F., BRADFORD, B., GAUNT, J.:
Leucocyte potassium and total exchangeable potassium.
Clin. Sci. 43, 669 (1972)
132. PATRICK, J.:
Assessment of body potassium stores.
Kidney Int. 11, 476 (1977)
133. PICKERING, G.W., (ed.) :
High blood pressure.
J.+ A. Churchill, London, 2 nd ed., 236 - 273 (1968)
134. PLOEGER, E.J.:
The effects of Li on excitable cell membranes. On the mecha-
nism of inhibition of the sodium pump of nonmyelinated nerve
fibres of the rat.
Eur. J. Pharmacol. 25, 316 (1974)

135. RIECKER, G.:
Lebensbedrohliche Störungen des Kaliumhaushaltes.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 873 - 879 (1974)
136. RITZ, E., ANDRASSY, K., ORTH, H., TSCHÖPE, W.:
Nierenkrankheiten - Klinische Syndrome.
In: Innere Medizin Band I
G.Schettler (Hg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New
York, 5.A., 251 - 252 (1980)
137. RYBAKOWSKI, J., FRAZER, A., MENDELS, J., RAMSEY, T.A.:
Prediction of lithium ratio in man by means of an in vitro
test.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 465 (1977)
138. SARKADI, B., ALIFIMOFF, J.K. GUNN, R.G., TOSTESON, D.C.:
Kinetics and stoichiometry of Na^+ - dependant Li^+ - transport
in human red cells.
J. Gen. Physiol. 57, 259 - 282 (1971)
139. SCHATZMANN, H.J.:
Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven K^+ und Na^+ Tran-
sport durch die Erythrozytenmembran.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta II, 346 - 354 (1953)
140. SCHÄFER, G.E., WERNER, E., KOBER, G., KALTENBACH, M.:
Serum - und Gesamtkörperkalium unter Chlortalidon und Hydro-
chlorthiazid : Ihre Beeinflussung durch eine kombinierte Be-
handlung mit Triametern.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102, 1838 - 1843 (1977)
141. SCHLESS, A.P., FRAZER, A., MENDELS, J., PANDEY, G.N.,
THEODORIDES, V.J.:
Genetic determination of lithium ion metabolism. II. An in
vitro study of lithium ion distribution across erythrocyte
membranes.
Arch. Gen. Psychiat. 32, 337 - 340 (1973)
142. SCHMIDINGER - KLEIN, U.:
Quantitative Analyse des Na^+ -, K^+ - und Li^+ - Transportes
sowie der Glykosidrezeptoren menschlicher Erythrozyten bei
einigen Erkrankungen.
Dissertation aus der Med. Klinik I der LMU München (1984)

143. SCHOU, M.:
Lithium studies. 3. Distribution between serum and tissues.
Acta Pharmacol. 15, 115 - 124 (1958)
144. SCHOU, M.:
Die lithiumprophylaxe bei manisch - depressiven Psychosen.
Nervenarzt 42, 1 (1971)
145. SCHOU, M.:
Pharmacology and toxicology of lithium.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16, 231 (1976)
146. SCHOU, M., (Hg.) :
Die Entdeckung der prophylaktischen Wirksamkeit bei der phasischen manisch - depressiven Erkrankung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 20 (1980)
147. SEN, A.K., POST, R.S.:
Stoichiometrical localization of adenosine - triphosphate - dependant sodium and potassium transport in the erythrocyte.
J. Biol. Chem. 239, 345 - 352 (1964)
148. SIEVERT, R.M.:
Measurement of gamma radiation from the human body.
Arkiv Fysik 3, 337 - 346 (1951)
149. SKOU, J.C.:
Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membranes.
Physiol. Rev. 45, 596 - 617 (1965)
150. SMITH, I.C.H.:
Lithium, sodium and potassium fluxes in frog skeletal muscle.
J. Physiol. 242, 99 - 101 (1974)
151. SMITH, J.B., ASH, K.O., GREGORY, M.C., SPROWELL, W.L., HENTSCHEL, W.M., WILLIAMS, R.R.:
Hemodialysis does not affect erythrocyte sodium - lithium countertransport.
Clin. Chim. Acta 143, 275 (1984)

152. SPIERS, F.W., (ed.) :
Whole - body counting : an introductory review.
In: Whole - body counting.
IAEA, Vienna, 3 (1962)
153. SÜTTERLIN, U., GLESS, K.-H., SCHAZ, K., HÜTNER, M.,
SCHÜTZ, V., HUNSTEIN, W.:
Peripheral effects of thyroid hormones : alternation of in-
tracellular Na^+ - Li^+ - countertransport.
Medizinische Universitäts - Poliklinik Heidelberg, Abstract
154. THOMAS, R.C., SIMON, W., OEHME, M.:
Lithium accumulation by snail neurones measured by a new Li^+ -
sensitive microelectrode.
Nature 258, 754 - 756 (1975)
155. TOSHIRO FUJITA, HIROSHI NODA, KATSUYUKI ANDO, YUJI SUTO :
Peripheral resistance and red cell Li^+ - Na^+ - countertran-
sport in borderline hypertensives.
Life Sci. 32, 1621 - 1627 (1983)
156. TOSTESON, D.C., HOFFMANN, I.F.:
Regulation of cell volume by active cation transport in
high and low potassium sheep red cells.
J. Gen. Physiol. 44, 169 - 194 (1960)
157. TOSTESON, D.C.:
Lithium transport in human red blood cells.
Fall meeting of the American Red Cell Club, New Haven,
(20. Nov. 1976)
158. TREVISAN, M., OSTROW, D., et al :
Methodological assessment of assays for red cell sodium con-
centration and sodium - dependant lithium efflux.
Clin. Chim. Acta 116, 319 - 329 (1981)
159. TREVISAN, M., OSTROW, D., et al :
Abnormal red blood cell ion transport and hypertension. The
people's gas company study.
Hypertension 5, 363 - 367 (1983)

160. TYSON, I., GENNA, S., JONES, R.L., et al :
Body potassium measurements with a total - body counter.
J. Nucl. Med. 11, 255 (1970)
161. URE, A.:
Observations and researches upon a new solvent for stone
in the bladder.
Pharmaceutical J., 71 (August 1843)
162. USSING, H.H., (ed.) :
The alkalimetallions in biology.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Springer Verlag, Berlin, Vol. 13, 45 - 60 (1960)
163. WALTER, U., DISTLER, A.:
Effects of ouabain and furosemide on ATPase activity and
sodium transport in erythrocytes of normotensives and of
patients with essential hypertension.
In: Intracellular electrolytes and arterial hypertension.
Ed. H.Zunkley, H.Losse, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New
York, 170 - 181 (1980)
164. WALTER, U., DISTLER, A.:
Abnormal sodium efflux in erythrocytes of patients with
essential hypertension.
Hypertension 4, 205 - 210 (1982)
165. WAMBACH, G., HELBER, A., BÖNNER, G., HUMMERICH, W.:
Natrium - Kalium - ATPase - Aktivität in Erythrozytenghosts
von Patienten mit essentieller Hypertonie.
Klin. Wochenschr. 57, 169 - 172 (1979)
166. WAMBACH, G., HELBER, A., BÖNNER, G., HUMMERICH, W.,
KONRADS, A., KAUFFMANN, W.:
Sodium - potassium ATPase activity in erythrocyte ghosts
of patients with primary and secondary hypertension.
Clin. Sci. 59, 183 - 185 (1980)
167. WELT, L.G., CAP, M.P., GEHMANN, E.A., WINTERS, R.W.,
DE WALT, J.L., DIAMOND, E.L.:
The prediction of muscle potassium from blood electrolytes
in potassium depleted rats.
Trans. Assoc. Am. Physicians 71, 250 (1958)

168. WESPI, H.H.:
Active transport and passive fluxes of K^+ , Na^+ and Li^+ in
mammalian non - myelinated nerve fibres.
Pflügers Arch. 306, 262 - 280 (1969)
169. WESSELS, F., JUNGE - HÜLSING, G., LOSSE, J.:
Untersuchungen zur Natriumpermeabilität der Erythrozyten bei
Normo- und Hypertonikern mit familiärer Hochdruckbelastung.
Zeitschr. Kreislaufforsch. 56, 374 (1967)
170. WESSELS, F., LOSSE, H.:
Beziehungen zwischen Natriumstoffwechsel der Erythrozyten und
Gefäßreagibilität bei Normotonikern mit familiärer Hochdruck-
belastung.
Klin. Wochenschr. 45, 850 - 852 (1967)
171. WESSELS, F., ZUMKLEY, H., LOSSE, H.:
Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Kationen-
permeabilität der Erythrozyten und Hochdruckdisposition.
Zeitschr. Kreislaufforsch. 59, 415 - 426 (1970)
172. WIETH, J.O.:
Effect of monovalent cations on Na^+ - permeability of human
red cells.
Acta Physiol. Scand. 79, 76 (1970)
173. WILKINSON, P.R., ISSLER, H., HESP, R., RATTERY, E.B.:
Total body and serum potassium during prolonged thiazide
therapy for essential hypertension.
Lancet, i : 759 - 762 (1975)
174. WILLIAMS, R.R., HUNT, S.C., DADONE, M.M., et al :
Preliminary analysis of sodium - lithium countertransport
and blood pressure in Utah pedigrees.
Proceedings of the symposium to the ninth scientific meeting
of the international society on hypertension, Acapulco
(Mexico), 17 - 20 (1982)
175. WILLIAMS, R.R., HUNT, S.C., KUIDA, H., SMITH, J.B.,
ASH, K.O.:
Sodium - lithium countertransport in erythrocytes of hyper-
tension prone families in Utah.
Am. J. Epidem. 118 No. 3, 383 - 344 (1983)

176. WOODS, J.W., FALK, R.J., PITTMAN, A.W., KLEMMER, P.J.,
WATSON, B.S., NAMBODIRI, K.:
Increased red cell sodium - lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents.
N. Engl. J. Med. 306, 593 - 595 (1982)
177. WOODS, J.W., PARKER, J.C., WATSON, B.S.:
Perturbation of sodium - lithium countertransport in red cells.
N. Engl. J. Med. 308, 1258 - 1261 (1983)
178. WOODWARD, K.T., RANDOLPH, C.L.J., VON HOEK, P., et al :
The Walter Reed whole body counting facility.
Departement of Biophysics WRAIR, United States Army Research and Development Command, Washington D.C., (1960)
179. WORLEY, R.J., HENTSCHEL, W.M., CORMIER, C., et al :
Increased sodium - lithium countertransport in erythrocytes of pregnant women.
N. Engl. J. Med. 307, 412 - 416 (1982)
180. BEHR, J., WITZGALL, H., LORENZ, R., WEBER, P.C., DUHM, J.:
Red cell Na^+ - K^+ - transport in various forms of human hypertension. Role of cardiovascular risk factors and plasma potassium.
Klin. Wochenschr. 63 (Suppl III), 63 - 65 (1985)

7. ANHANG

EIGENSCHAFTEN DES OUABAIN - INSENSITIVEN Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTSYSTEMS

1. Affinität an der Innenseite $\text{Li} > \text{Na}$

Affinität für Lithium $K_{1/2} = 0,5 \text{ mM}$
Affinität für Natrium $K_{1/2} = 9,0 \text{ mM}$

2. Hemmbarkeit vollständig : Phloretin
teilweise : N - Ethylmaleimid

3. interindividuelle Varianz V_{Max}

4. Stöchiometrie der Einwärts- und Auswärtsbewegung

 $1 : 1$

Tabelle 1

INTRAINDIVIDUELLE STREUUNG BEI DER IM ERYTHROZYTEN GEGESSENEN Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTRATE

Na^+	K^+	Li^+	+	-	Δ	n = 11
6,70	102,3	8,47	0,51	0,21	0,31	Mittelwert
$\pm 0,37$	$\pm 5,0$	$\pm 0,51$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	Standardabweichung
5,5 %	4,9 %	6,0 %	3,9 %	4,8 %	6,5 %	Varianz

Tabelle 2

Na^+ = intraerythrozytäre Na^+ - Konzentration (mmol / l_E)

K^+ = intraerythrozytäre K^+ - Konzentration (mmol / l_E)

Li^+ = intraerythrozytäre Li^+ - Konzentration nach dreistündiger Inkubation in isotonen 150 mM LiCl - Medien (mmol / l_E)

+ = Li^+ - Efflux in das Na^+ - reiche Medium

- = Li^+ - Efflux in das Na^+ - freie Medium

Δ = Na^+ - Li^+ - Gegentransport (mmol / l_E / h)

INTRAINDIVIDUELLE STREUUNG BEI DEM GESAMTKÖRPERKALIUM-
GEHALT

n = 3	A	B	C	
Mittelwert:	1,79	1,89	1,79	g / kg KG
Standard- abweichung:	0,06	0,10	0,09	
Varianz:	3,4 %	5,3 %	5,0 %	

Tabelle 3

Einheit: gramm / kilogramm
Körpergewicht

Intraindividuelle Streuung des Gesamtkörperkaliumgehalts
anhand von drei Versuchspersonen (A, B, C) über einen
Zeitraum von sechs Wochen

INTERINDIVIDUELLE STREUUNG BEI DER IM ERYTHROZYTEN GEMESSENEN Na^+ -, K^+ - und Li^+ - KONZENTRATION SOWIE DER Na^+ - Li^+ - GEGENTRANSPORTRATE

Na^+	K^+	Li^+	+	-	Δ	$\sigma^2 n = 10$
7,98	99,3	8,46	0,58	0,24	0,34	Mittelwert
1,35	6,40	0,79	0,11	0,05	0,07	Standardabweichung
17 %	6,4 %	9,3 %	19 %	21 %	21 %	Varianz
						$\sigma^2 n = 7$
7,46	100,7	8,24	0,58	0,27	0,31	Mittelwert
1,62	5,10	0,51	0,06	0,05	0,07	Standardabweichung
22 %	5,1 %	6,2 %	10 %	19 %	23 %	Varianz

Tabelle 4

Na^+ = intraerythrozytäre Na^+ - Konzentration (mmol / l_E)
 K^+ = intraerythrozytäre K^+ - Konzentration (mmol / l_E)
 Li^+ = intraerythrozytäre Li^+ - Konzentration nach dreistündiger Inkubation in isotonen 150 mM LiCl - Medien (mmol / l_E)
 + = Li^+ - Efflux in das Na^+ - reiche Medium (mmol / l_E / h)
 - = Li^+ - Efflux in das Na^+ - freie Medium (mmol / l_E / h)
 Δ = Na^+ - Li^+ - Gegentransportrate (mmol / l_E / h)

PATIENTENKOLLEKTIV

n	D i a g n o s e
1	Art. Hypertonie / KHK III. / Morbus Bechterew
2	Art. Hypertonie / Depression / Noveril
3	Diabetes / Lasix - Abusus / KHK
4	HI III - IV / chron. Cor pulmonale / KHK IV
5	Mitralklappenersatz - Bilioth II Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
6	KHK IV
7	normochrom. Anämie / Thrombopenie
8	Art. Hypertonie / Aorteninsuffizienz IV angiographisch
9	Leiomyosarkom
10	Fettleber / zyst. Tumor im rechten Oberbauch
11	Art. Hypertonie / Asthma bronchiale
12	Art. Hypertonie
13	Art. Hypertonie / Conn - Syndrom
14	Perikaditis Konstruktiva / Diabetes mellitus / KHK

Tabelle 5a

n	D i a g n o s e
15	Art. Hypertonie / Diabetes mellitus / KHK / Hepatitis / Pankreatitis
16	Art. Hypertonie / IgG - Plasmozytom
17	Art. Hypertonie / Diabetes mellitus / Depression / Noveril
18	Art. Hypertonie / Fettleberhepatitis

Tabelle 5a

KHK = koronare Herzerkrankung

HI = Herzinsuffizienz

n = 18	Geschlecht	Alter (Jahre)	K ⁺ Plasma (mM)	Na ⁺ (mmol / l _E)		K ⁺ Li ⁺ (mmol / l _E)	NLG [↑]	NLG [↓]	essen- tielle Hyper- tonie	Chro- nische Hypoka- liämie	akute Hypoka- liämie	Diuretika	
				Na ⁺	K ⁺							ja	nein
1	m	57	4,15	5,32	99,94	8,62	0,74	----	+	+			+
2	w	75	3,65	9,57	130,46	8,05	----	0,15	+			+	
3	w	69	3,20	8,24	97,00	8,12	0,66	----	+	+		+	
4	w	70	4,65	6,37	118,40	8,93	0,61	----				+	
5	m	55	3,45	5,70	91,94	9,68	0,67	----		+		+	
6	m	41	3,30	6,47	84,33	8,65	0,66	----			+	+	
7	w	70	3,98	5,84	115,47	7,81	0,54	----	+	+		+	
8	m	46	3,20	8,02	95,00	8,93	0,64	----	+	+		+	
9	w	47	3,40	8,45	94,65	9,99	----	0,28					+

Tabelle 5a

Angaben zu den Patienten der Querschnittstudie

n = 18	Geschlecht	Alter (Jahre)	K ⁺ Plasma (mM)	Na ⁺ (mmol / l _E)			NLG [↑]	NLG [↓]	essen- tielle Hyper- tonie	chro- nische Hypoka- liämie	akute Hypoka- liämie	Diuretika	
					K ⁺	Li ⁺						ja	nein
10	m	71	3,10	8,08	95,10	8,51	0,53	-----		+		+	
11	m	58	3,40	7,19	95,89	8,45	-----	0,18	+		+		+
12	m	73	3,00	4,09	101,5	10,76	-----	0,20	+		+		+
13	w	42	2,45	8,36	108,7	9,79	-----	0,34		+			+
14	m	67	3,33	5,26	101,7	8,12	-----	0,30			+	+	
15	w	67	3,30	4,67	114,7	8,16	0,39	-----	+	+		+	
16	m	56	3,55	9,06	95,9	9,01	-----	-----	+	+		+	
17	m	66	3,12	9,14	97,65	8,27	-----	0,25	+		+	+	
18	m	60	3,15	6,16	87,64	8,95	0,77	-----	+	+	+	+	

Tabelle 5b

Angaben zu den Patienten der Querschnittstudie

n		Erythrozyt				Plasma	
		Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Li ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Na ⁺ - Li ⁺ - G mmol/l* ^h	
17	Normalkollektiv	7,73 ± 1,38	99,85 ± 5,43	8,37 ± 0,64	4,3 ± 0,28	0,33 ± 0,07	
11	essentielle Hypertonie	7,03 ± 1,92	102,8 ± 12,3	8,65 ± 0,81	3,43 ± 0,37	0,45 ± 0,23	
10	chronische Hypokaliämie	6,95 ± 1,56	100,1 ± 9,57	8,76 ± 0,65	3,35 ± 0,48	0,57 ± 0,15	
6	akute Hypokaliämie	6,77 ± 1,91	95,95 ± 6,38	9,04 ± 1,08	3,22 ± 0,15	0,31 ± 0,18	
13	Diuretika- einnahme	7,12 ± 1,63	101,9 ± 13,6	8,55 ± 0,53	3,46 ± 0,44	0,51 ± 0,19	

Tabelle 6

Erythrozytäre Kationenengehalte, Plasma - K⁺ - Konzentrationen und Na⁺ - Li⁺ - Gegenan-
sportraten für die fünf untersuchten Gruppen

n		$\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{G}$ mmol/l*h	p
17	Normalkollektiv	$0,33 \pm 0,07$	
9	essentielle Hypertonie	$0,51 \pm 0,22$	0,04
10	chronische Hypokaliämie	$0,57 \pm 0,15$	0,0006
5	akute Hypokaliämie	$0,32 \pm 0,19$	0,91
11	Diuretika- einnahme	$0,56 \pm 0,14$	0,0002

" ohne Patienten mit endogener Depression "

Tabelle 7

$\text{Na}^+ - \text{Li}^+ -$ Gegentransportraten nach Elimination der Daten
von zwei endogen depressiven Patienten

PLASMAKALIUMSPIEGEL FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	4,11	4,08	3,75	3,52	4,33	4,28
2	4,17	3,55	3,54	3,99	3,70	3,83
3	3,98	3,39	3,43	3,70	3,15	3,43
4	3,43	3,34	3,65	3,40	3,20	3,97
$\bar{m}$	3,92	3,59	3,59	3,65	3,60	3,88
$\pm$ S.D.	0,34	0,59	0,24	0,26	0,54	0,35

Einheit : mmol / l

Tabelle 8

PLASMAKALIUMSPIEGEL FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Probant						
1	3,99	3,52	3,75	3,38	3,62	
2	4,23	3,84	3,80	3,73		4,23
3	3,90	3,43	3,48	3,85	3,45	3,95
4	3,72	3,74	3,05	4,05	3,45	4,03
5	3,63	3,44	3,55	3,70	3,72	3,89
6	4,20	4,43	3,86	3,68	4,23	
7	4,33	3,90	3,60	4,40	3,94	
$\bar{m}$	4,00	3,76	3,58	3,83	3,74	4,02
$\pm$ S.D.	0,27	0,35	0,27	0,32	0,30	0,15

Einheit : mmol / l

Tabelle 9

INTRAERYTHROZYTÄRE KALIUMIONENKONZENTRATION FÜR DAS
HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	91,70	89,33	88,85	95,74	97,31	94,45
2	99,55	102,05	104,29	101,08	107,09	98,87
3	95,19	99,44	94,09	104,03	94,50	95,24
4	88,71	87,21	94,60	106,45	97,70	90,50
$\bar{m}$	93,79	94,51	95,46	101,83	99,15	94,77
$\pm$ S.D.	4,67	7,33	6,44	4,61	5,48	3,43

Einheit : mmol / l

Tabelle 10

INTRAERYTHROZYTÄRE KALIUMIONENKONZENTRATION FÜR DAS
PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	98,8	97,7	108,0	94,5	95,3	
2	107,9	100,9	107,0	100,8	107,8	100,8
3	99,7	101,8	102,2	93,2	88,8	102,1
4	97,3	102,1			90,2	99,1
5	107,0	106,1	105,5	108,6		94,1
6	103,1		95,3	98,2	90,8	
7	100,5	95,7	103,0	95,9	92,6	
$\bar{m}$	102,0	100,7	103,5	98,5	94,3	98,8
$\pm$ S.D.	4,1	3,6	4,6	5,6	7,0	3,5

Einheit : mmol / l

Tabelle 11

GESAMTKÖRPERKALIUMGEHALT
FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	1,80	1,96	1,86	1,97	1,89	
2	2,01	1,89	1,83	1,85	2,03	
3	1,78	1,67	1,52	1,65	1,72	
4	1,58	1,54	1,55	1,50	1,60	
$\bar{m}$	1,79	1,77	1,69	1,74	1,81	
$\pm$ S.D.	0,18	0,19	0,18	0,21	0,19	

Einheit : g / kg KG

Tabelle 12

GESAMTKÖRPERKALIUMGEHALT
FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	1,59	1,61	1,84		1,73	
2	1,79	1,85	1,82		1,81	
3	1,80	1,69	1,85		1,89	
4	1,87	1,88	1,83		1,88	
5	1,79	1,78	1,93		1,85	
6	2,29			2,41	2,34	
7	1,54	1,42		1,51	1,38	
$\bar{m}$	1,81	1,71	1,85	1,96	1,84	
$\pm$ S.D.	0,24	0,17	0,04	0,64	0,28	

Einheit : g / kg KG

Tabelle 13

GLYKOSIDBINDUNGSSTELLEN
FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	222	213	216	198	198	250
2	178	182	181	190	199	238
3	182	187	188	183	204	282
4	191	105	214	219	228	239
$\bar{m}$	193	172	200	198	207	252
$\pm$ S.D.	19,9	46,5	17,9	15,6	14,1	20,6

Tabelle 14

Einheit : N
(Bindungsstellen
pro Einzelery-
throzyt)

GLYKOSIDBINDUNGSSTELLEN
FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	134	177	153	113	178	
2	243	323	175	208	267	
3	181	207	112	144	258	
4	109	193	181	199	247	
5	190	246	166	127	147	
6	269	113	197	239	218	
7	226	193	166	151	159	
$\bar{m}$	193	207	164	169	211	
$\pm$ S.D.	57,8	64,7	26,9	46,8		

Tabelle 15

Einheit : N
(Bindungsstellen
pro Einzelery-
throzyt)

PLASMANATRIUMSPIEGEL
FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	133	137	130	130	134	136
2	133	136	134	137	136	133
3	134	137	134	138	137	136
4	131	135	133	135	131	134
$\bar{m}$	133	136	133	135	135	135
$\pm$ S.D.	1,3	1,0	1,9	3,6	2,6	1,5

Einheit : mmol / l

Tabelle 16

PLASMANATRIUMGEHALT
FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	140	130	134	137	134	
2	135	141	132	137	145	139
3	136	135	137	134	135	137
4	133	140	130	143	129	136
5	135	133	134	139	143	134
6	132	135	136	127	139	
7	135	133	134	129	138	
$\bar{m}$	135	135	134	135	138	137
$\pm$ S.D.	2,5	3,9	2,3	5,6	5,5	2,1

Einheit : mmol / l

Tabelle 17

INTRAERYTHROZYTÄRE NATRIUMIONENKONZENTRATION FÜR DAS
HYDROCHLOROTHIAZID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	7,75	7,53	6,95	8,72	7,54	7,62
2	6,55	7,02	6,64	6,25	6,65	6,92
3	7,71	7,39	7,13	7,16	6,91	6,84
4	7,62	8,10	7,59	8,03	8,59	7,82
$\bar{m}$	7,41	7,51	7,08	7,54	7,42	7,30
$\pm$ S.D.	0,57	0,45	0,40	1,07	0,86	0,49

Einheit : mmol / l

Tabelle 18

INTRAERYTHROZYTÄRE NATRIUMIONENKONZENTRATION FÜR DAS
PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	10,76	10,93	11,17	10,09	9,80	
2	6,27	6,28		6,25	6,85	5,90
3	8,91	9,10		8,75	8,05	9,00
4	8,07	7,45	7,60		7,30	7,40
5	8,63	9,10	8,99	8,90	8,95	5,50
6	7,28	6,77	7,39	6,80	6,80	
7	8,21	8,25	7,81	8,05	7,85	
$\bar{m}$	8,30	8,27	8,59	8,14	7,94	7,70
$\pm$ S.D.	1,40	1,60	1,57	1,42	1,11	1,37

Einheit : mmol / l

Tabelle 19

INTRAERYTHROZYTÄRE LITHIUMIONENKONZENTRATION NACH
DREISTÜNDIGER AUFLADUNG FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID -
KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	9,43	9,98	10,28	9,43	10,09	9,95
2	9,96	8,90	9,47	9,50	9,80	
3	8,33	8,60	8,81	8,84	8,58	8,33
4	8,65	9,69	8,85	8,72	9,07	9,37
$\bar{m}$	9,09	9,29	9,35	9,03	9,39	9,22
$\pm$ S.D.	0,74	0,65	0,69	0,51	0,69	0,82

Einheit : mmol / l*3h

Tabelle 20

INTRAERYTHROZYTÄRE LITHIUMIONENKONZENTRATION NACH
DREISTÜNDIGER AUFLADUNG FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	8,41	7,32	7,92	9,31	9,90	
2	8,37	7,84	8,15	8,45	9,55	7,90
3	7,83	6,77	8,20	7,37	7,28	8,00
4	8,12	7,24	9,09	8,10	7,40	8,35
5	7,96	6,63	6,90	9,37	10,00	8,40
6	7,44	8,10	8,81	8,35	7,50	
7	8,06	7,98	7,90	9,25	8,15	
$\bar{m}$	8,03	7,41	8,14	8,60	8,54	8,12
$\pm$ S.D.	0,33	0,48	0,77	0,75	1,23	0,25

Einheit : mmol / l*3h

Tabelle 21

Na⁺ - Li⁺ - GEGENTRANSPORTRATE FÜR DAS HYDROCHLOROTHIAZID -
KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	0,53	0,49	0,49	0,50	0,56	0,53
2	0,31	0,30	0,28	0,32	0,29	0,32
3	0,30	0,31	0,35	0,35	0,32	0,32
4	0,32	0,37	0,33	0,30	0,34	0,33
$\bar{m}$	0,37	0,37	0,36	0,37	0,38	0,38
$\pm$ S.D.	0,11	0,09	0,09	0,09	0,12	0,10

Einheit : mmol / l*h

Tabelle 22

Na⁺ - Li⁺ - GEGENTRANSPORTRATE FÜR DAS PIRETANID - KOLLEKTIV

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6
Proband						
1	0,34		0,35	0,35	0,36	
2	0,32		0,36	0,33	0,30	0,36
3	0,33	0,29	0,27	0,28	0,24	0,27
4	0,33		0,29	0,27	0,23	0,28
5	0,29			0,26	0,26	
6	0,32	0,24	0,25	0,26	0,26	
7	0,38	0,35	0,35	0,36	0,39	
$\bar{m}$	0,33	0,29	0,31	0,30	0,29	0,29
$\pm$ S.D.	0,03	0,06	0,05	0,04	0,06	0,05

Einheit : mmol / l*h

Tabelle 23

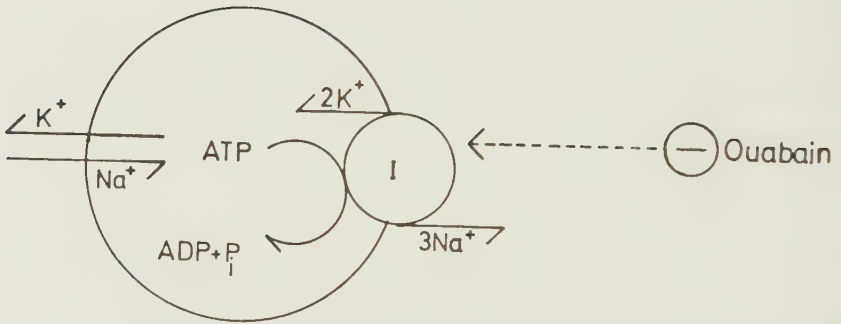


Abb.1

Abbildung 1

Schematische Darstellung der Na⁺-K⁺- Pumpe ("Pumpe I nach Skou (149)), die spezifisch durch Ouabain gehemmt wird und mit Hilfe der Energie von ATP Kalium- und Natriumionen gegen ihren elektronischen Gradienten transportiert.

I = Na⁺- K⁺- Pumpe

↔ = passive Ionenbewegung mittels Diffusion

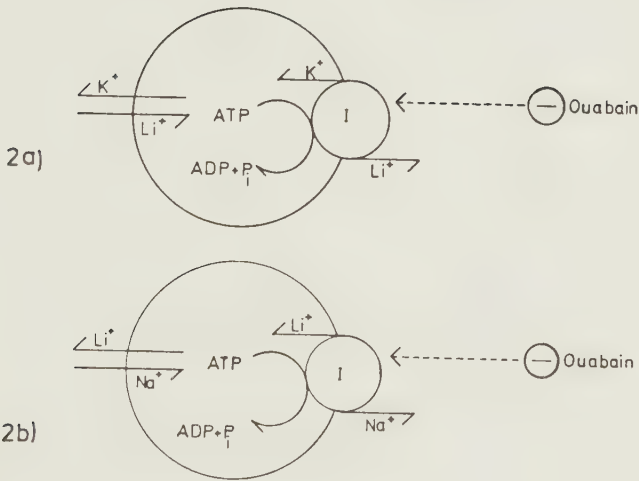


Abb.2

Abbildung 2a:

Unter in vitro Bedingungen, in Abwesenheit von intrazellulärem Na⁺, kann Li⁺ den ouabainsensitiven - K⁺- Einstrom aktivieren. Lithium substituiert in diesem Fall Na⁺.

Abbildung 2b:

Unter in vitro Bedingungen, in Abwesenheit von extrazellulärem K⁺, kann Li⁺ den ouabainsensitiven - Na⁺- Ausstrom aktivieren. Lithium substituiert in diesem Fall K⁺.

I = Na⁺- K⁺- Pumpe

↔ = passive Ionenbewegung mittels Diffusion

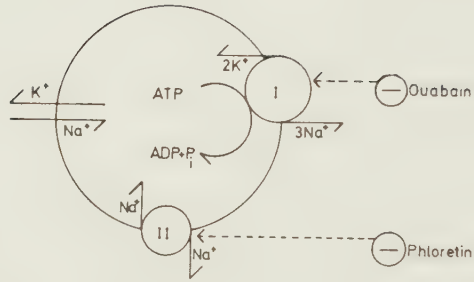


Abb.3a

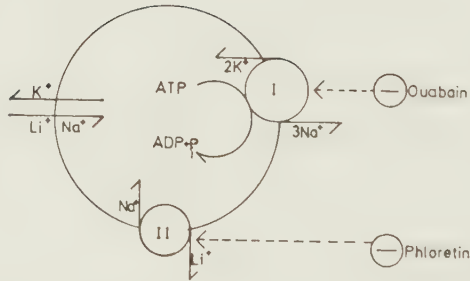


Abb.3b

Abbildung 3a:

Schematische Darstellung des Phloretinsensitiven Na^+ - Na^+ -Gegentransportsystems (II) unter physiologischen Bedingungen am Erythrozyten

Abbildung 3b:

Schematische Darstellung des Na^+ - Li^+ -Gegentransports nach Duhm (42) und Haas (85) unter Lithiumeinnahme. Der Na^+ -Gradient ist, wie unter physiologischen Bedingungen von außen nach innen gerichtet.

I = aktive Na^+ - K^+ -Pumpe

$\rightleftharpoons$ = passive Ionendiffusion

II = Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem

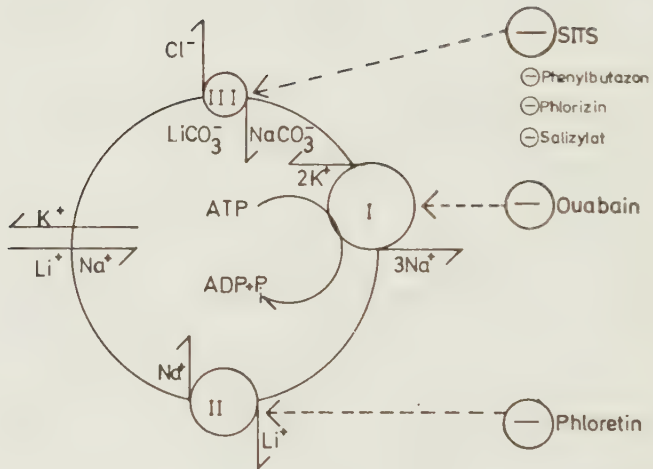


Abb5

Abbildung 5:

Schematische Darstellung der Transportwege für Lithium am Erythrozyten unter normalen physiologischen Bedingungen und therapeutischen Lithiumspiegeln.
siehe Text Seite 12

I = aktive Na^+ - K^+ - Pumpe

II = Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystem

III = Anionenaustauschsystem mit selektivität für Li^+ und Na^+

$\rightleftharpoons$ = passive Ionendiffusion

Dynamik der transmembranösen Lithiumverteilung

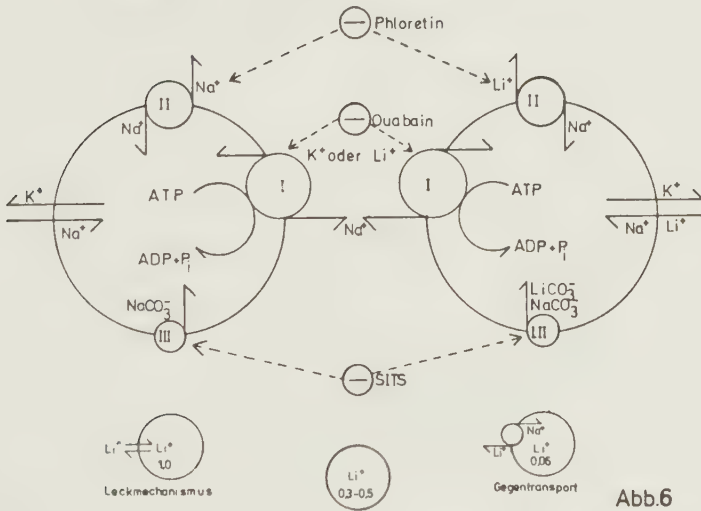


Abb.6

Abbildung 6:

Darstellung der verschiedenen Transportwege für Lithium am Erythrozyten nach Ostrow (124). Gegenüberstellung der Hypothetischen Lithiumverteilungsquotienten (intrazellulär / extrazellulär) nach dem Leckmechanismus, dem Na⁺- Li⁺- Gegentransportsystem und unter physiologischen Bedingungen bei therapeutischen Lithiumspiegeln.

Symbolik siehe Abbildung 5

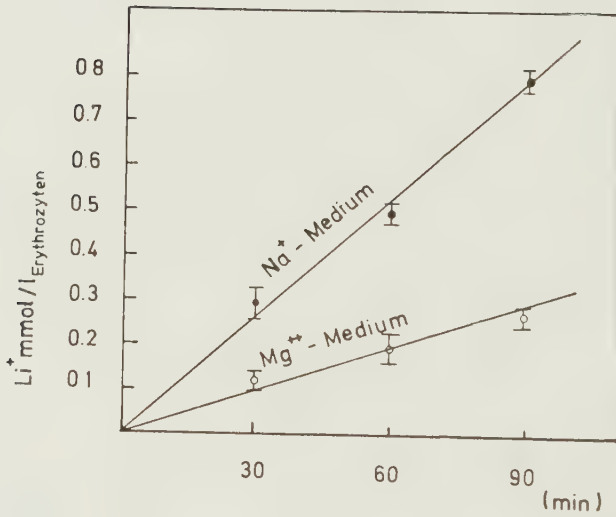


Abb.7

Abbildung 7:

Na^+ - Li^+ - Gegentransport an den Erythrozyten einer männlichen Normalperson (Alter 23 Jahre)

Li^+ - Efflux in Na^+ - Medium $0,5 \text{ l mmol} / \text{l}_E / \text{h} (+)$

Li^+ - Efflux in Mg^{++} - Medium $0,19 \text{ mmol} / \text{l}_E / \text{h} (-)$

Na^+ - Li^+ - Gegentransport $0,32 \text{ mmol} / \text{l}_E / \text{h} (\Delta)$

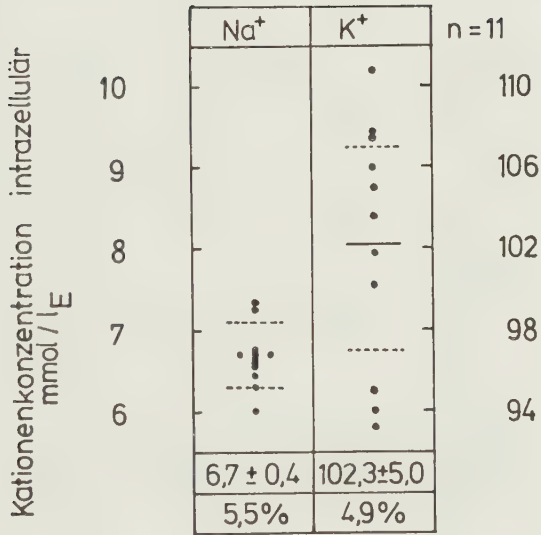


Abb. 8

Abbildung 8:

Intraindividuelle Streuung der intrazellulären Natrium- und Kaliumionnenkonzentration über den Zeitraum eines Jahres an einer männlichen Normalperson (Alter 23 Jahre).

- = Mittelwert
- = Standardabweichung
- % = Varianz

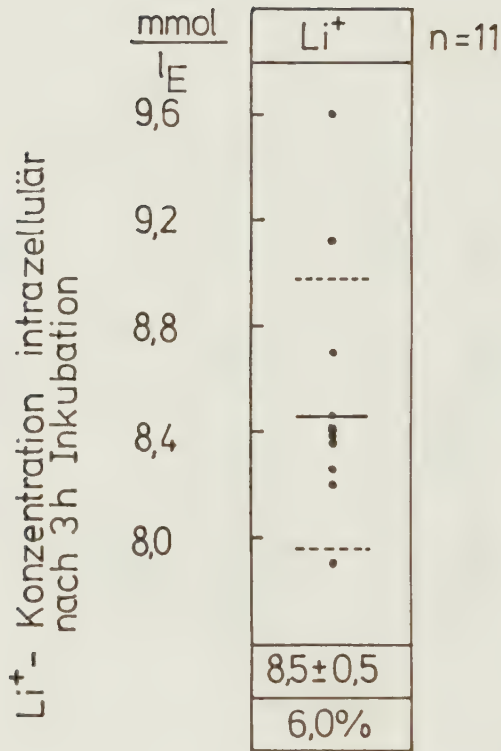


Abb.9

Abbildung 9:

Intraindividuelle Streuung der intrazellulären Lithiumionenkon-
zentration nach dreistündiger Inkubation im isotonen 150 mM LiCl -
Medium über den Zeitraum eines Jahres an einer männlichen Normal-
person (Alter 23 Jahre)

- = Mittelwert
- = Standardabweichung
- % = Varianz

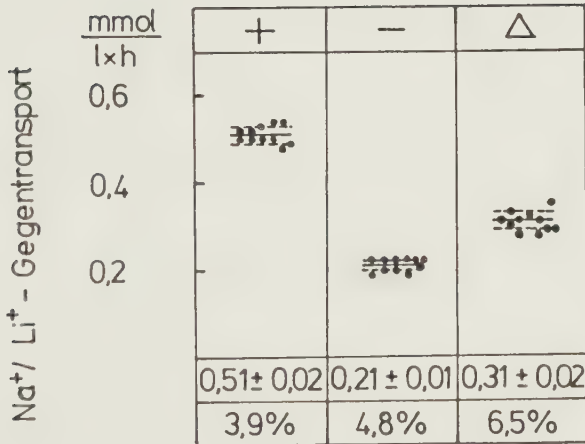


Abb.10

Abbildung 10:

Intraindividuelle Streuung der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransportrate (Δ), im Na^+ - Medium (+) und im Mg^{++} - Medium (-) über den Zeitraum eines Jahres an einer männlichen Normalperson (Alter 23 Jahre).

- | | |
|--------------------------|---|
| — = Mittelwert | + = Li^+ - Efflux in Na^+ - Medium |
| --- = Standardabweichung | - = Li^+ - Efflux in Mg^{++} - Medium |
| % = Varianz | Δ = $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransport |

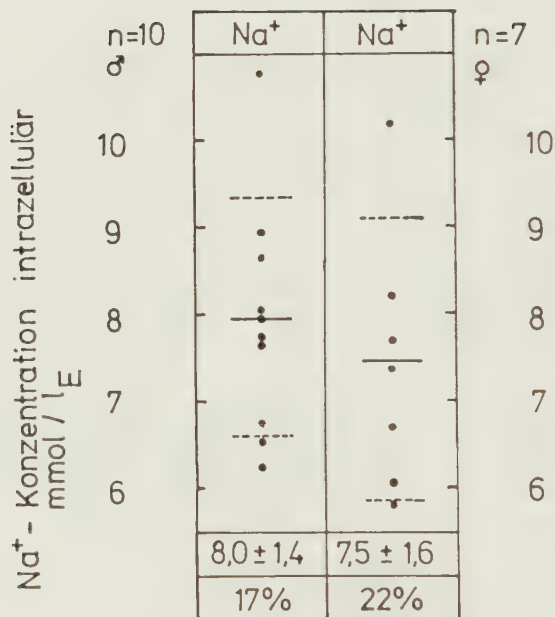


Abb.11

Abbildung 11:

Interindividuelle Streuung der intrazellulären Natriumionenkon-
zentration bei einem männlichen und einem weiblichen Kollektiv
von Normalpersonen

- = Mittelwert
- = Standardabweichung
- % = Varianz

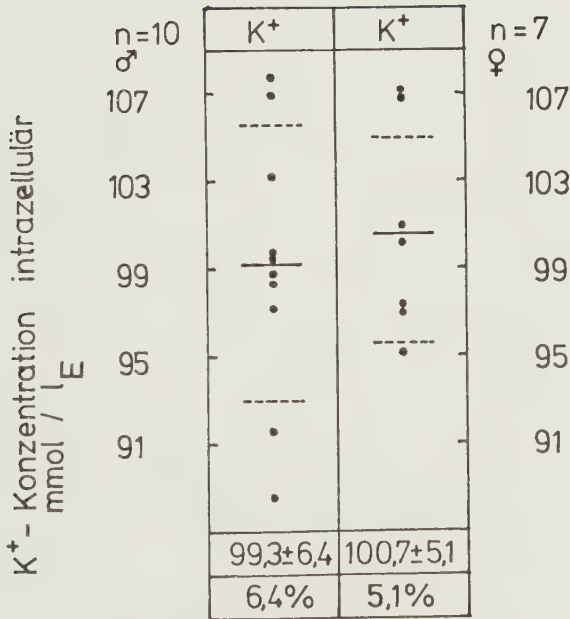


Abb.12

Abbildung 12:

Interindividuelle Streuung der intrazellulären Kaliumionenkon-
zentration bei einem männlichen und einem weiblichen Kollektiv
von Normalpersonen.

- = Mittelwert
 --- = Standardabweichung
 % = Varianz

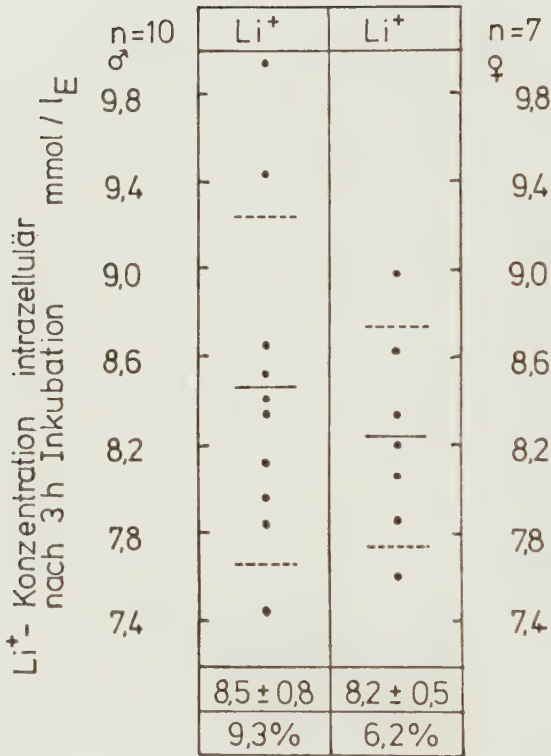


Abb.13

Abbildung 13:

Interindividuelle Streuung der intrazellulären Lithiumionenkon-
zentration nach dreistündiger Inkubation im isotonen 150 mM LiCl -
Medium bei einem männlichen und einem weiblichen Kollektiv von
Normalpersonen

- = Mittelwert
 --- = Standardabweichung
 % = Varianz

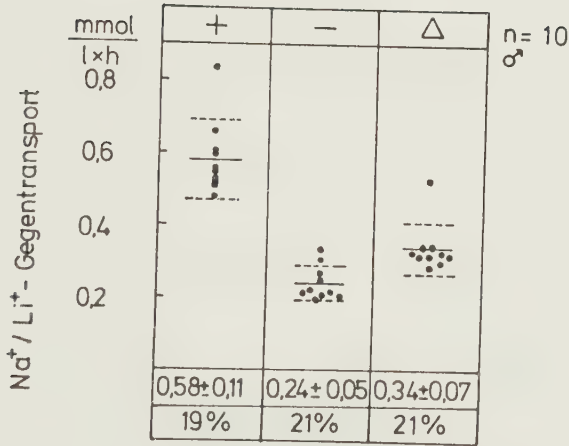


Abb.14

Abbildung 14:

Interindividuelle Streuung des Li^+ - Efflux in Na^+ - und Mg^{++} - Medien sowie des Na^+ - Li^+ - Gegentransports bei einem männlichen Kollektiv von zehn Normalpersonen

- | | |
|--------------------------|---|
| — = Mittelwert | + = Li^+ - Efflux in Na^+ - Medium |
| --- = Standardabweichung | - = Li^+ - Efflux in Mg^{++} - Medium |
| % = Varianz | Δ = Na^+ - Li^+ - Gegentransport |

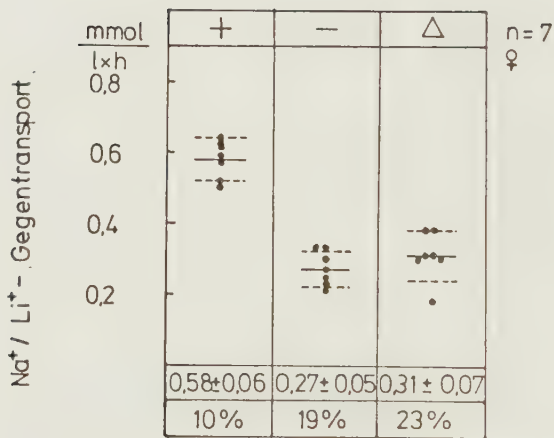


Abb.15

Abbildung 15:

Interindividuelle Streuung des Li^+ - Efflux in Na^+ - und Mg^{++} - Medien sowie des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransports bei einem weiblichen Kollektiv von sieben Normalpersonen

- | | | | | | |
|-----|---|--------------------|----------|---|---|
| — | = | Mittelwert | + | = | Li^+ - Efflux in Na^+ - Medium |
| --- | = | Standardabweichung | - | = | Li^+ - Efflux in Mg^{++} - Medium |
| % | = | Varianz | Δ | = | $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransport |

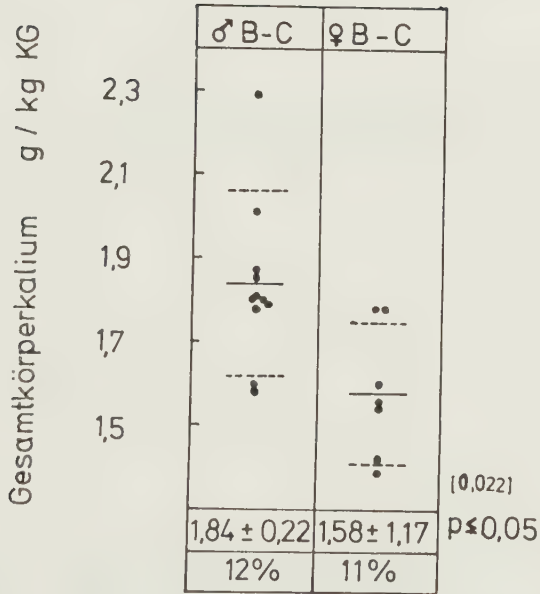


Abb.16

Abbildung 16:

Interindividuelle Streuung des am Body - Counter (B - C) gemessenen Gesamtkörperkaliumgehalts bei männlichen und weiblichen Normalpersonen.

— = Mittelwert
 --- = Standardabweichung
 % = Varianz

$p = 0,022$
 nach ungepaartem t - Test

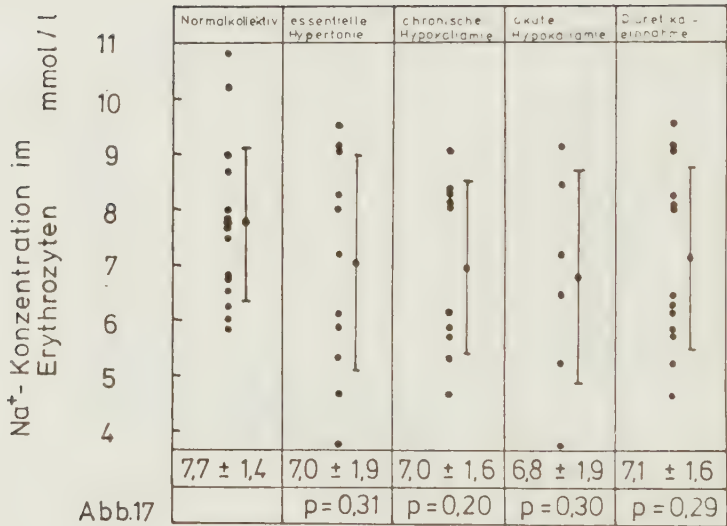


Abbildung 17:

Gegenüberstellung der intraerythrozytären Na⁺- Konzentrationen in der Querschnittstudie

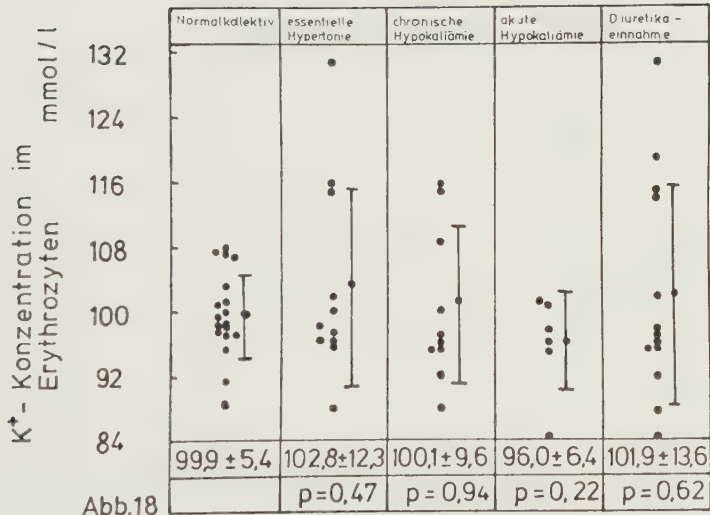


Abbildung 18:

Gegenüberstellung der intraerythrozytären K⁺-Konzentrationen in der Querschnittsstudie

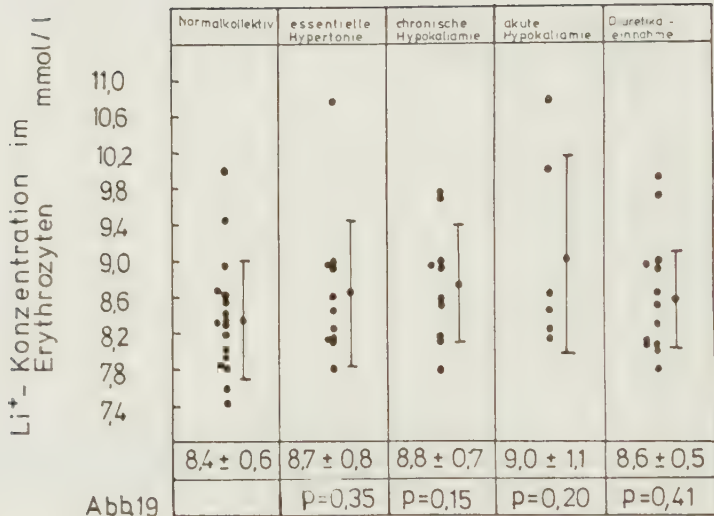


Abb19

Abbildung 19:

Gegenüberstellung der intraerythrozytären Li⁺-Konzentrationen (nach dreistündiger Inkubation im isoosmotischen LiCl - Medium) in der Querschnittstudie

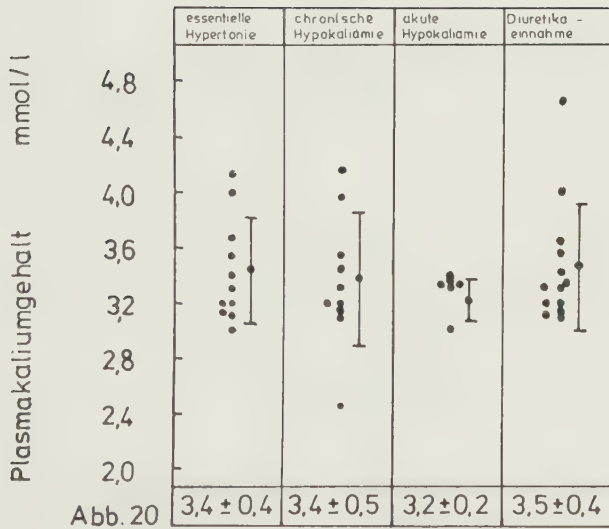


Abbildung 20:

Gegenüberstellung der Plasmakaliumspiegel in der Querschnittsstudie

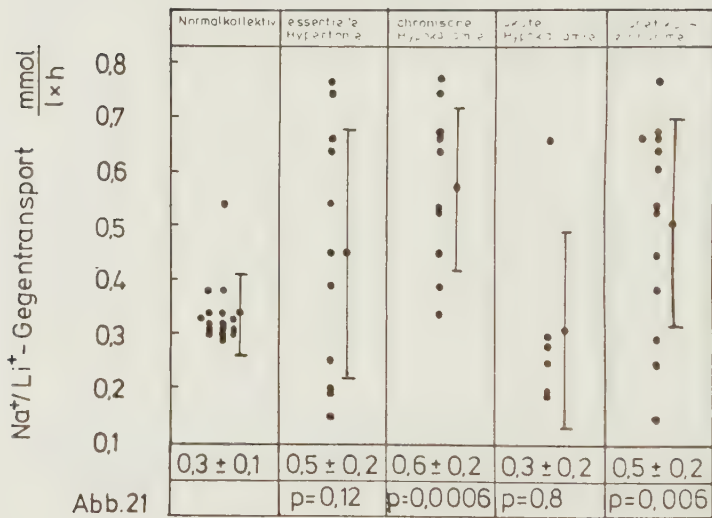


Abbildung 21:

Gegenüberstellung der Na⁺ - Li⁺ - Gegentransportraten in der Querschnittstudie

MMOL/L

KALIUM IM PLASMA

- HYDROCHLOROTHIAZID -

1=PROBAND 1
2=PROBAND 2
3=PROBAND 3
4=PROBAND 4
5=MITTELW.

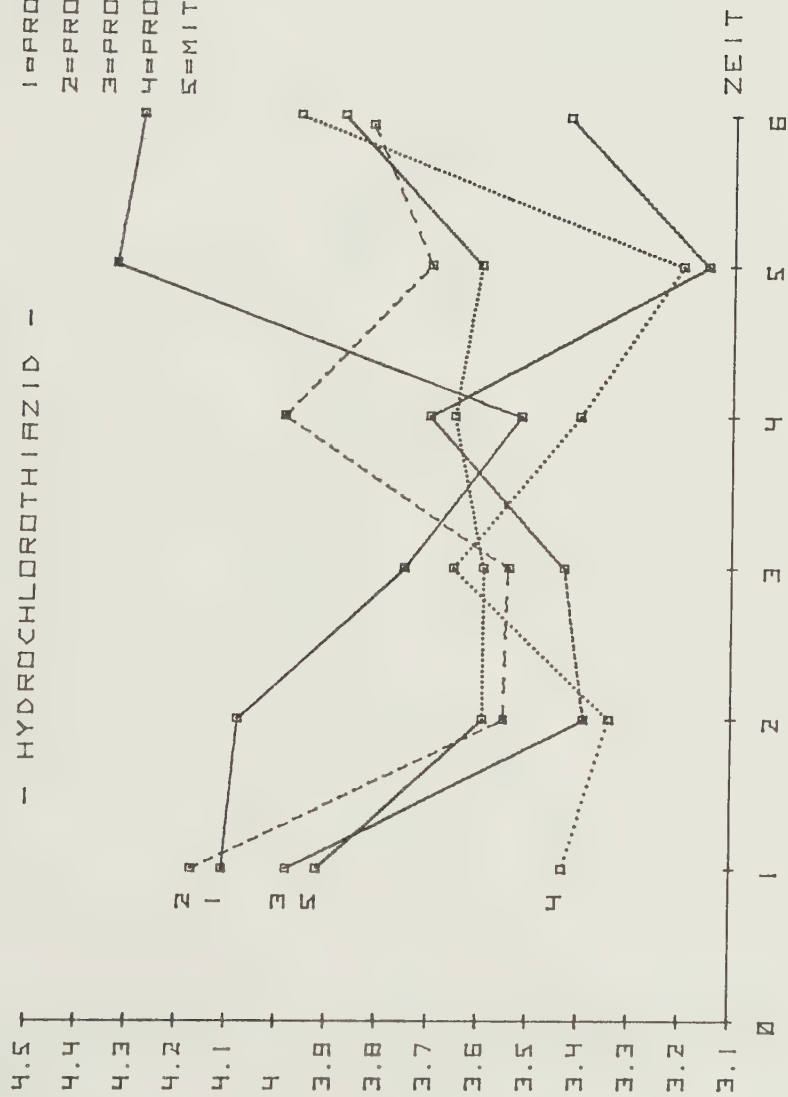
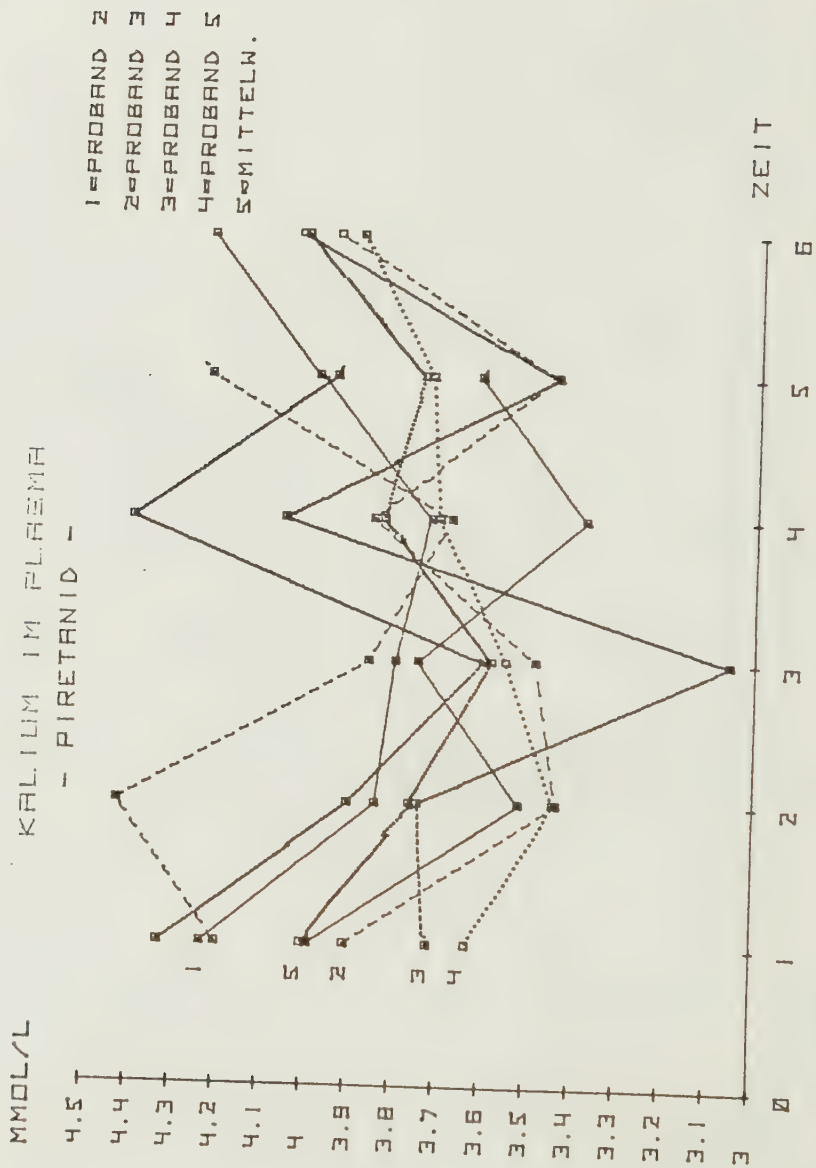
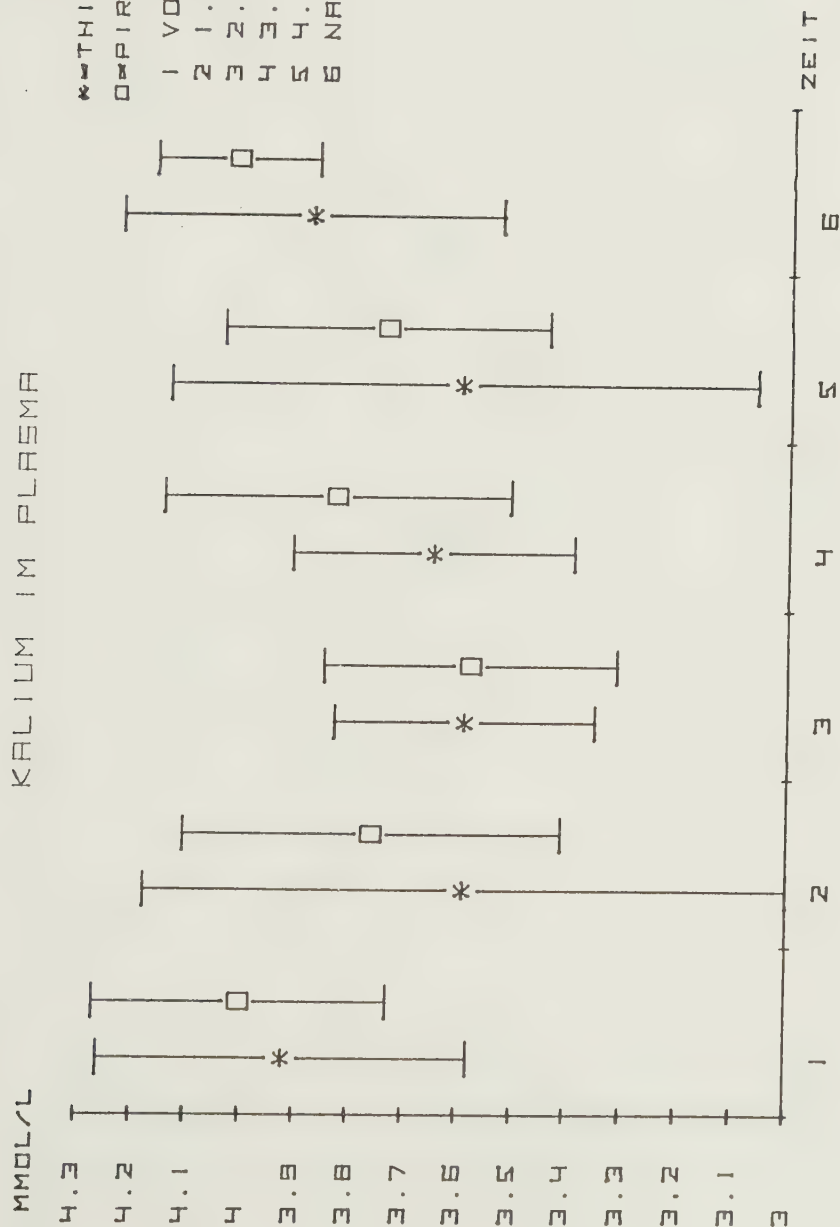


ABB. 22



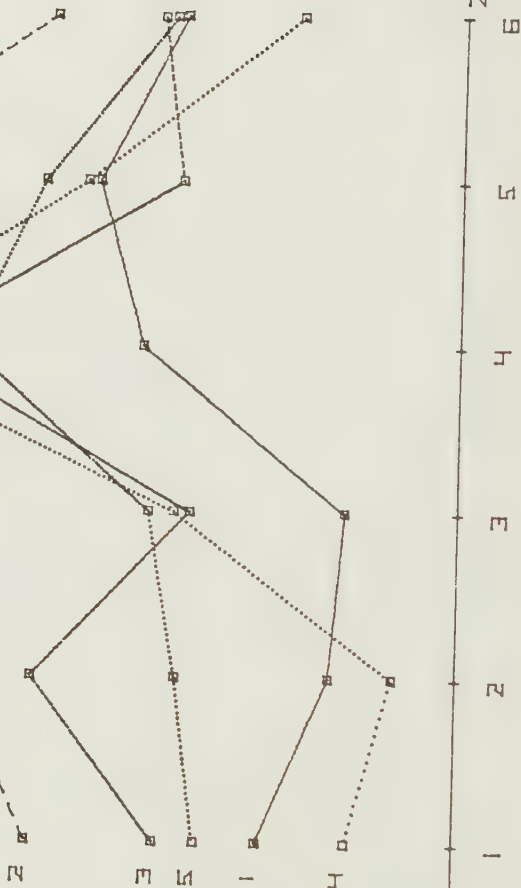


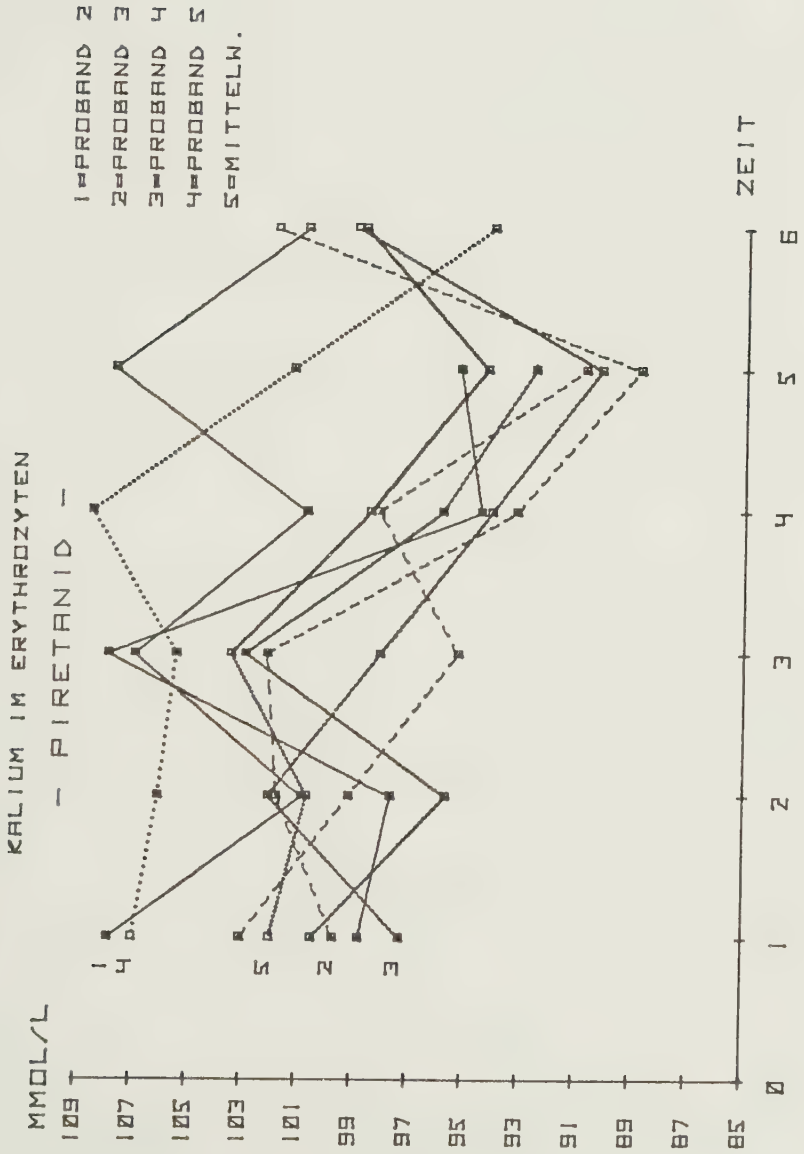
KALIUM IN ERYTHROZYTEN - HYDROCHLOROTHIAZID -

MMOL/L

109
107
105
103
101
99
97
95
93
91
89
87
85

1=PROBAND
2=PROBAND
3=PROBAND
4=PROBAND
5=MITTELW.



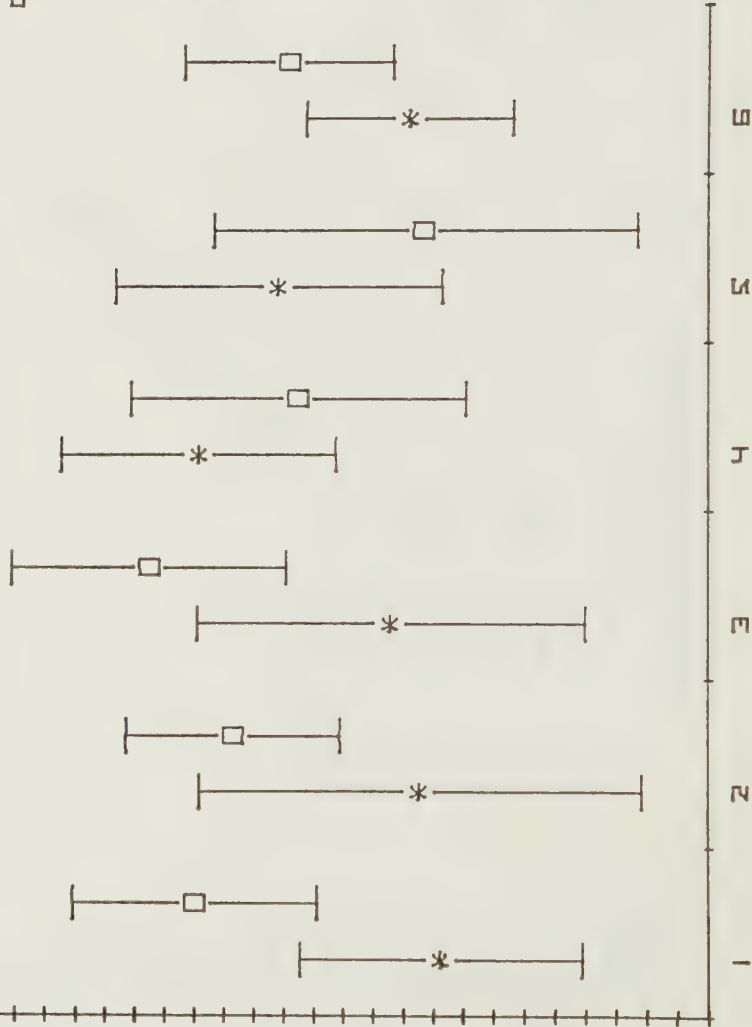


KALIIUM IN ERYTHROZYTEN

MMOL/L

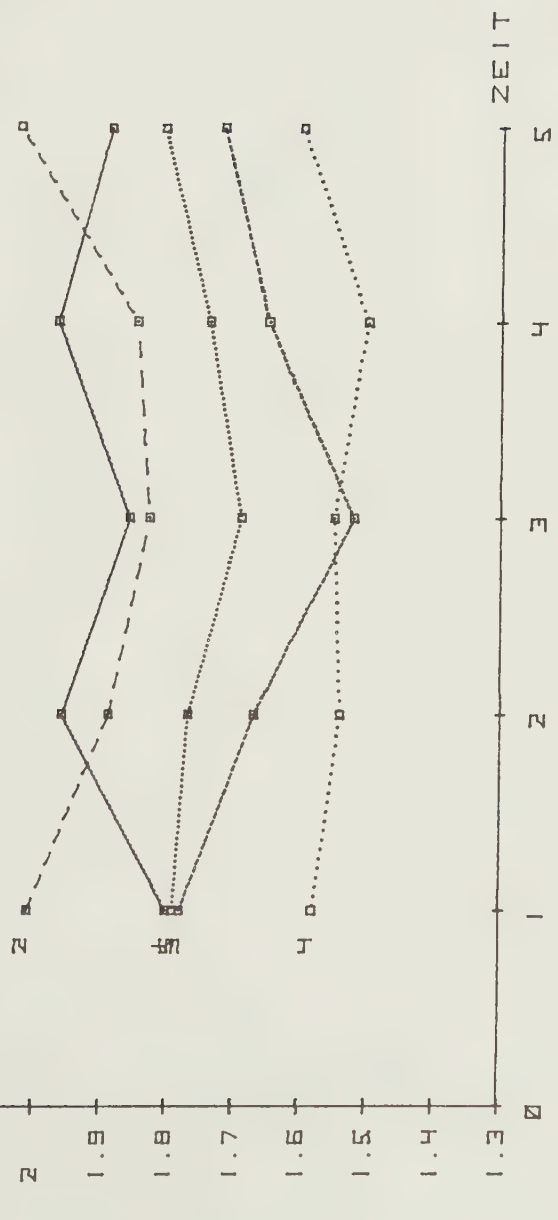
109
108
107
106
105
104
103
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85

CHLORAZID
DEPRETANID
1 VORHER
1. MONAT
2. MONAT
3. MONAT
4. MONAT
5. MONAT
NACHHER



GESAMTKOERPERKALORIUM
- HYDROCHLOROTHIAZID -

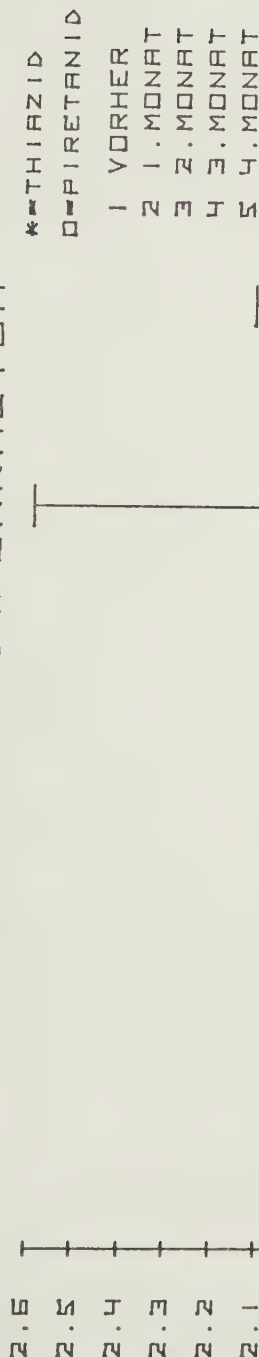
1. PROBAND
2. PROBAND
3. PROBAND
4. PROBAND
5. MITTELW.





GESAMTKÖRPERKALORIUM

GRAMM/KG



ZEIT

5

4

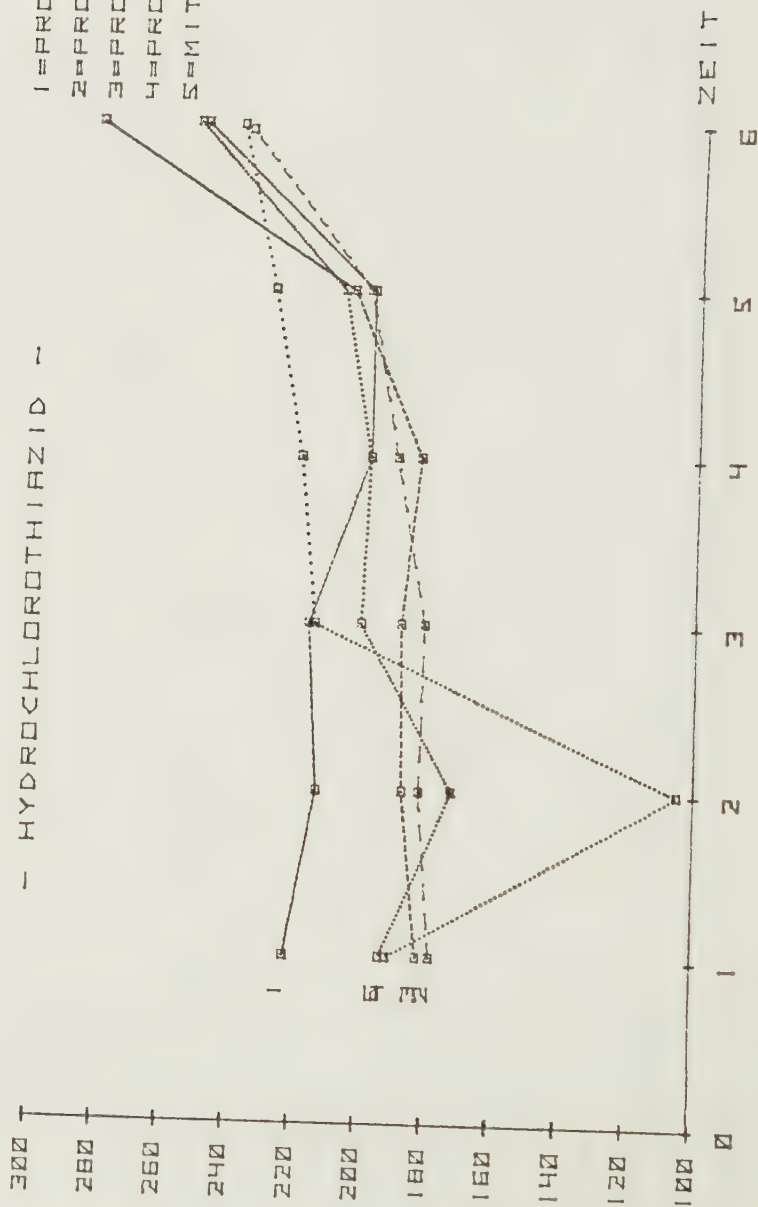
3

2

1

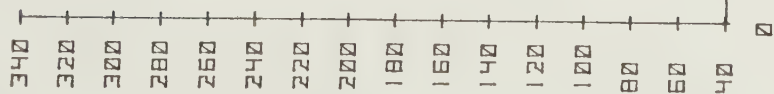
ANZHL GLYKOSIDBINDUNGSSTELLEN - HYDROCHLOROTHIAZID -

1=PROBAND
 2=PROBAND
 3=PROBAND
 4=PROBAND
 5=MITTELW.



GLYKOSIDBINDUNGSSTELLEN - PIRETANID -

ANZAHL



1=PROBAND 1
2=PROBAND 2
3=PROBAND 3
4=PROBAND 4
5=MITTELW.



ZEIT

1

2

3

4

5

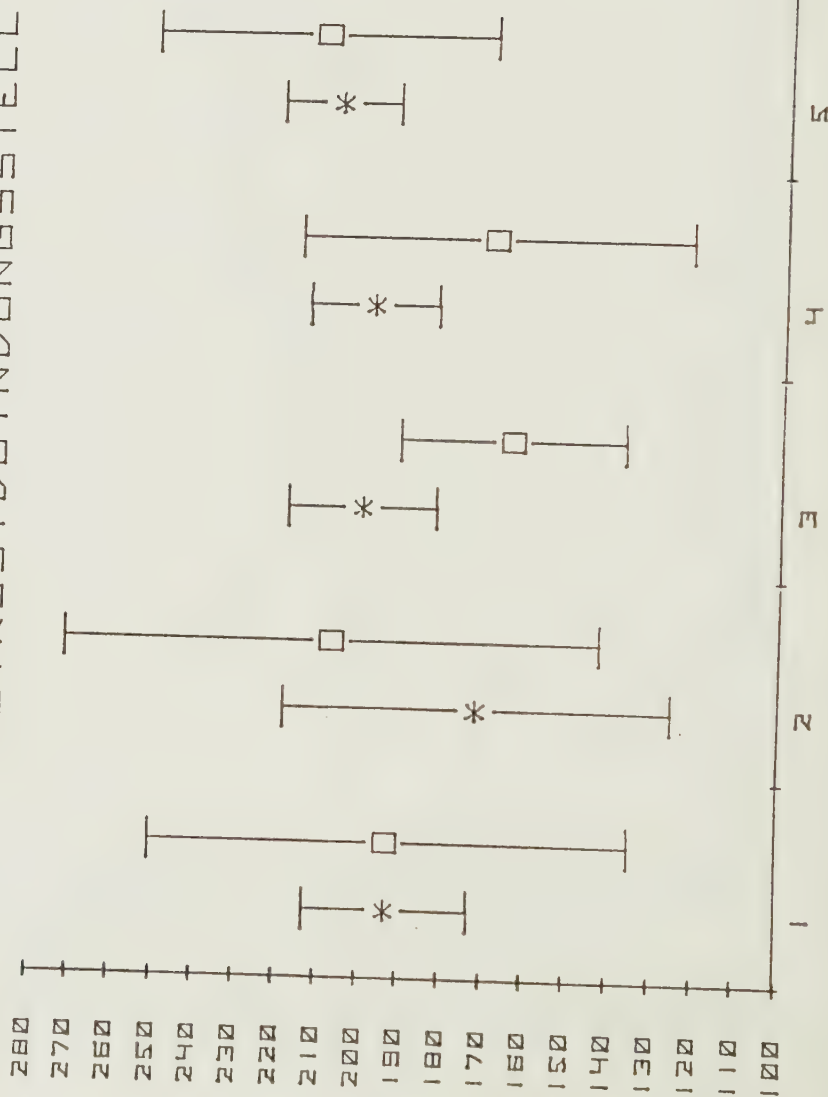
ANZAHL

GLYKOSIDBINDUNGSTELLEN

*=THIAZID

O=PIRETANID

- 1 VORHER
- 2 1. MONAT
- 3 2. MONAT
- 4 3. MONAT
- 5 4. MONAT



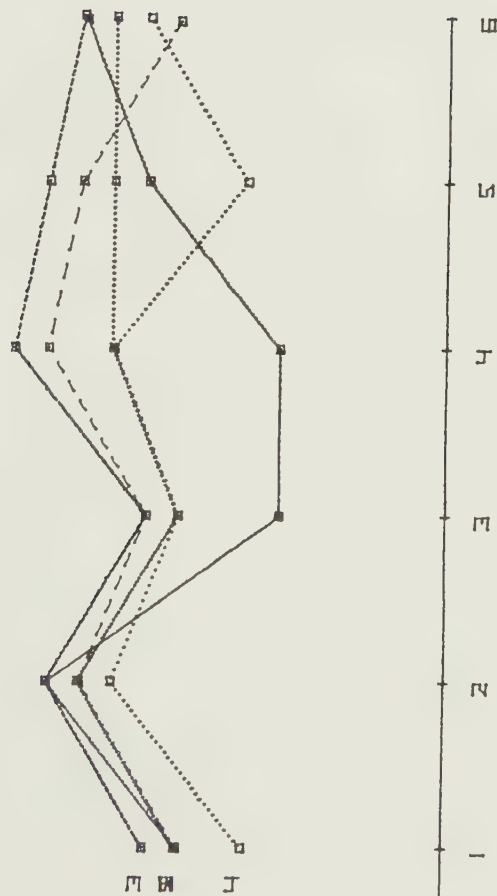
NATRIUM IM PLASMA

1 - HYDROCHLOROTHIAZID

1 - PROBAND
2 - PROBAND
3 - PROBAND
4 - PROBAND
5 - MITTELW.

MMOL/L

145
143
141
139
137
135
133
131
129
127
125



ZEIT

h

1955.11.11

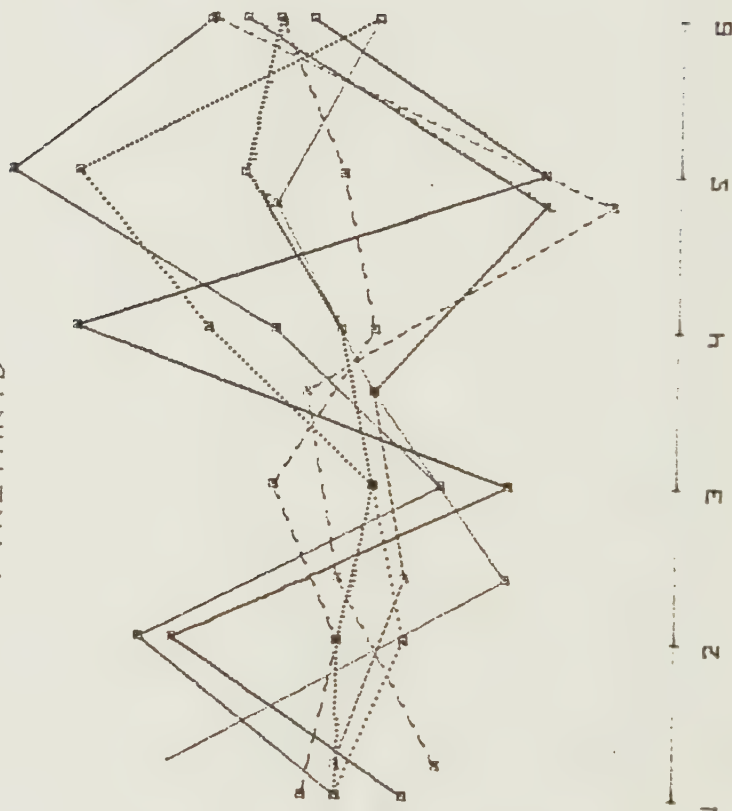
NATRIUM IM PLASMA - PIRETHRID -

MMOL/L

145 -
143 -
141 -
139 -
137 -
135 -
133 -
131 -
129 -
127 -
125 -

1. PROBE 2
2. PROBE 3
3. PROBE 4
4. PROBE 5
5. MITTELW.

2
3
4



ZEIT

6

5

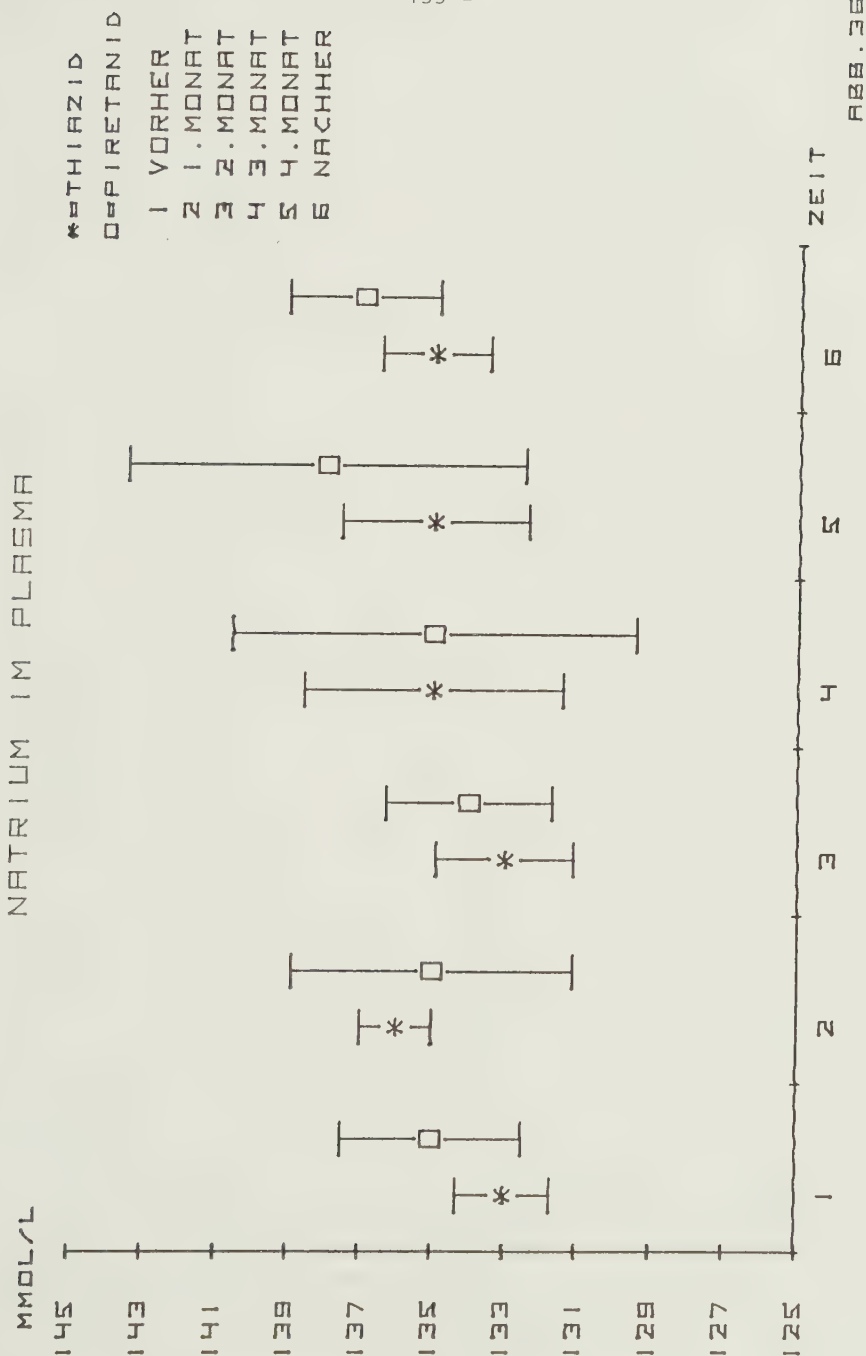
4

3

2

1

0



MMOL/L

NATUM IN ERYTHROZYTEN

- HYDROCHLOROTHIAZID -

1=PROBAND
2=PROBAND
3=PROBAND
4=PROBAND
5=MITTELW.

- 156 -

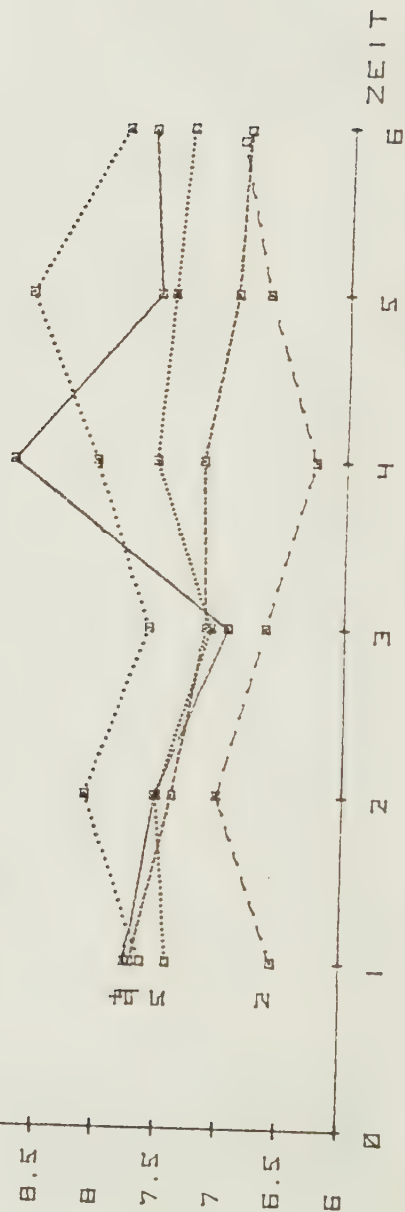


ABB. 37



NATRIUM IN ERYTHROZYTEN

MMOL/L

11.5

11

10.5

10

9.5

9

8.5

8

7.5

7

6.5

6

*ETHIRAZID

DEPIRETANID

1 VORHER

2 1. MONAT

3 2. MONAT

4 3. MONAT

5 4. MONAT

6 NACHHER

- 158 -

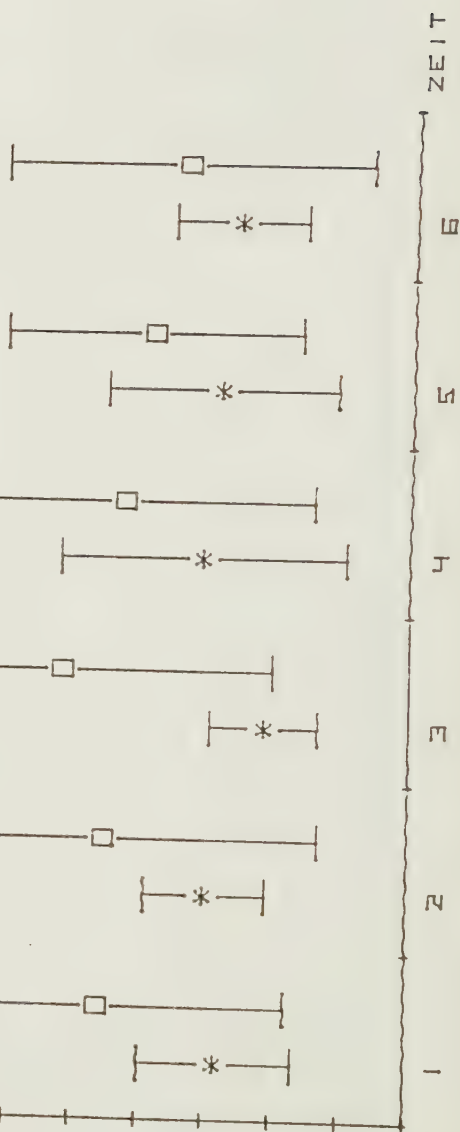


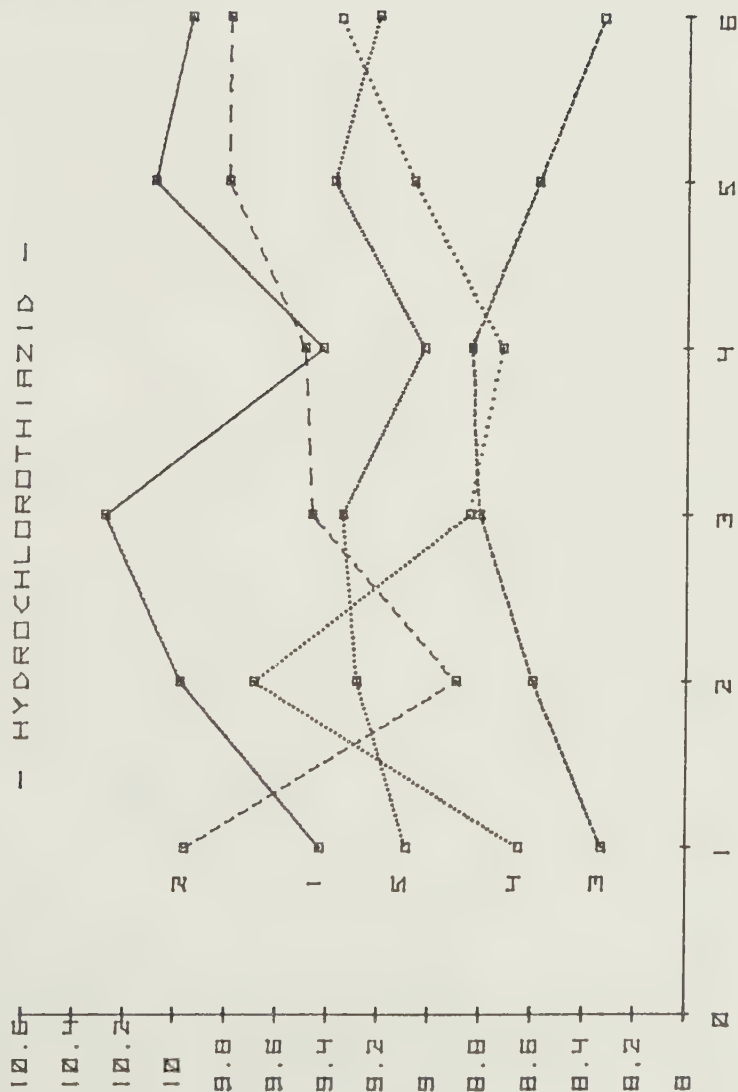
ABB. 39

LITHIUM - INFLEX

MMOL/L*EH

1 - HYDROCHLOROTHIAZID

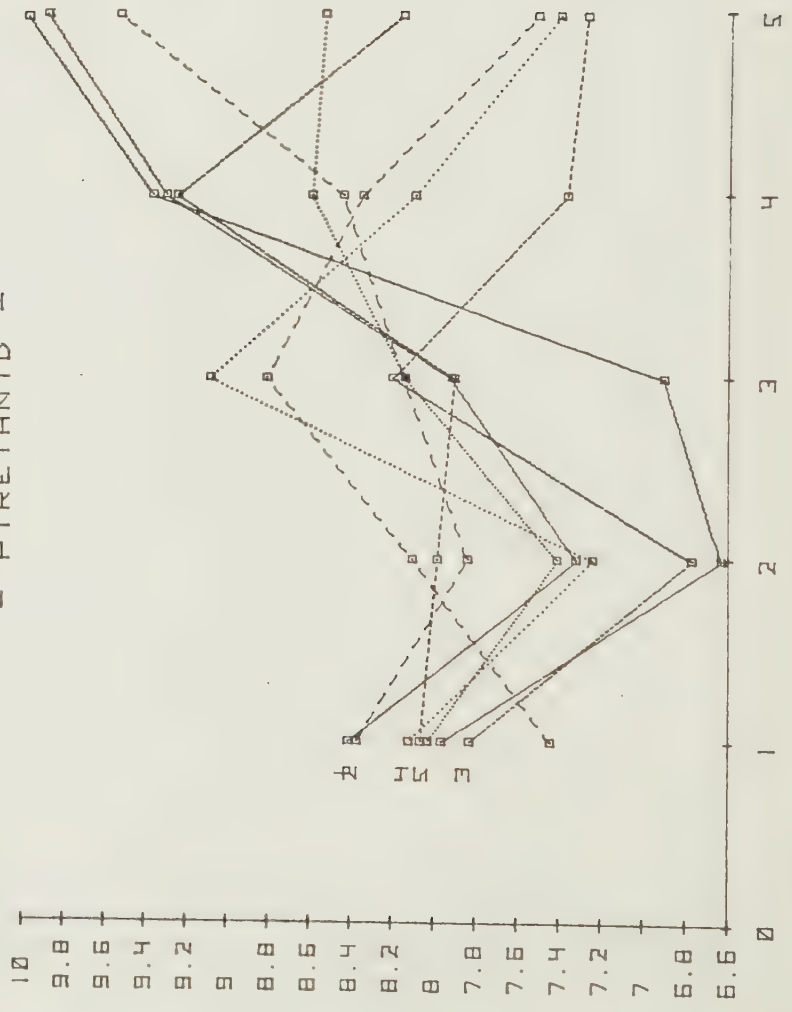
1 - PROBRAND
2 - PROBRAND
3 - PROBRAND
4 - PROBRAND
5 - MITTELW.



LITHIUM - INFLUX
- PIRETANID -

MMOL/L*3H

1=PROBAND 1
2=PROBAND 2
3=PROBAND 3
4=PROBAND 4
5=MITTELW.

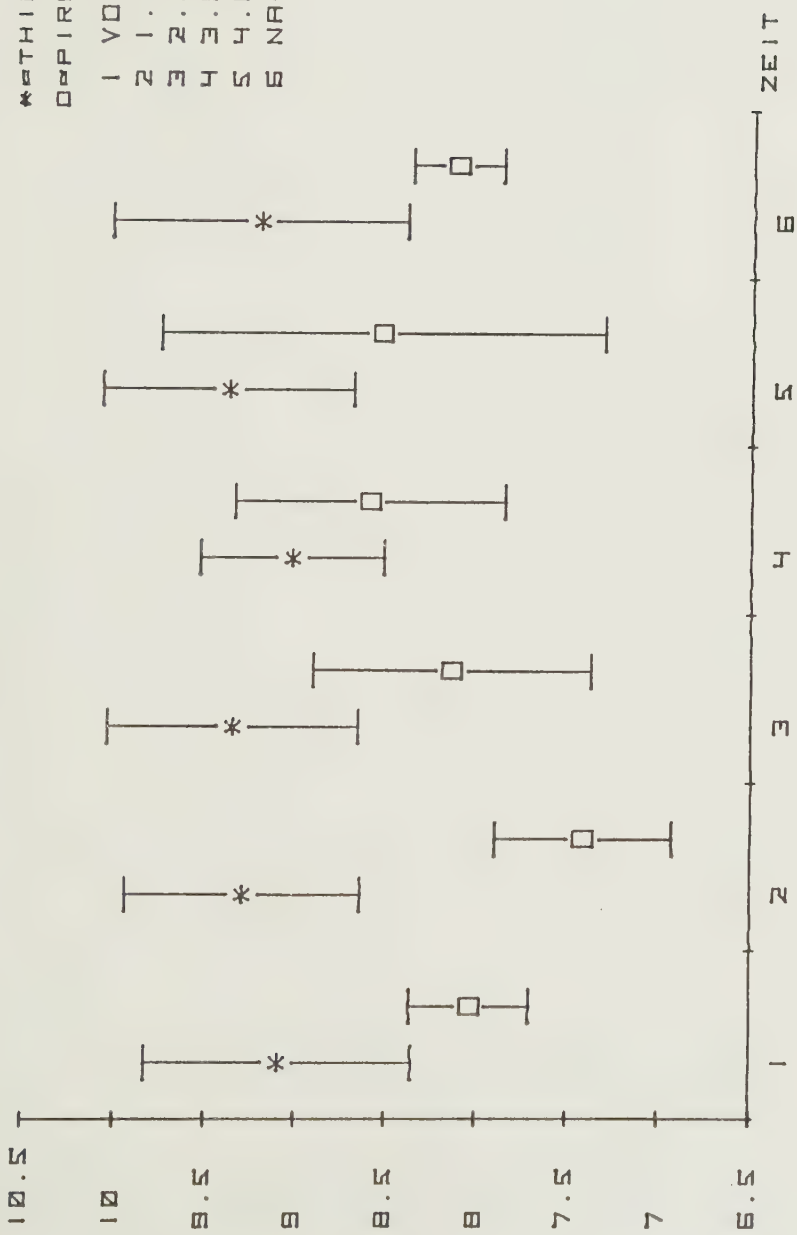


ZEIT

ASS. 41

LITHIUM - INFLUX

KATHARIZID
 OPIRETANID
 1 VORHER
 2 1. MONAT
 3 2. MONAT
 4 3. MONAT
 5 4. MONAT
 6 NACHHER

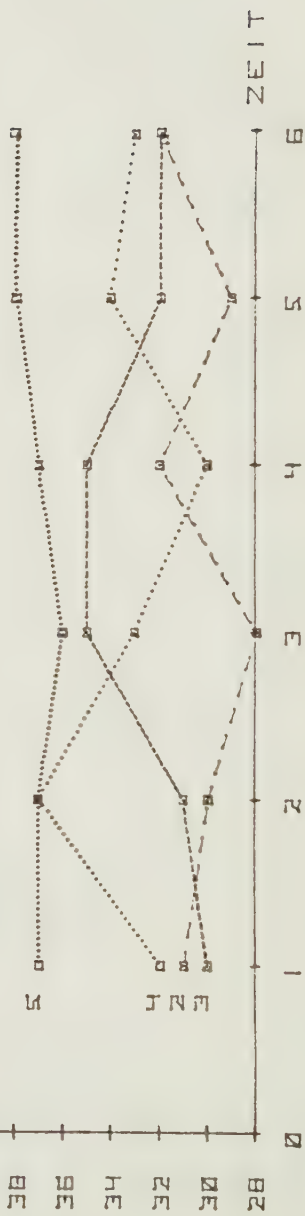


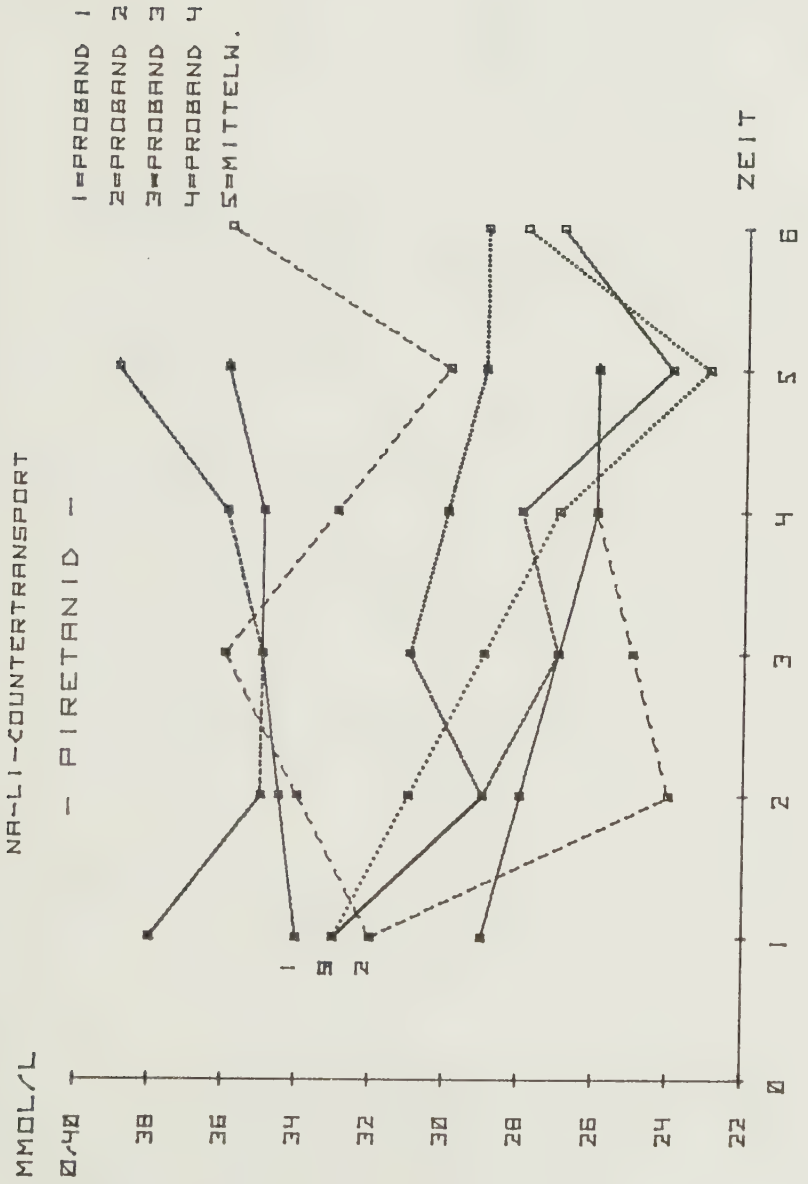
NA - LI - GEGENTRANSPORT

- HYDROCHLOROTHIAZID -

MMOL/L x H

1=PROBAND
2=PROBAND
3=PROBAND
4=PROBAND
5=MITTELW.





NR-1-GEGENTRANSPORT

MMOL/L*H

0.5

0.45

0.4

0.35

0.3

0.25

0.2

ZEIT

6

5

4

3

2

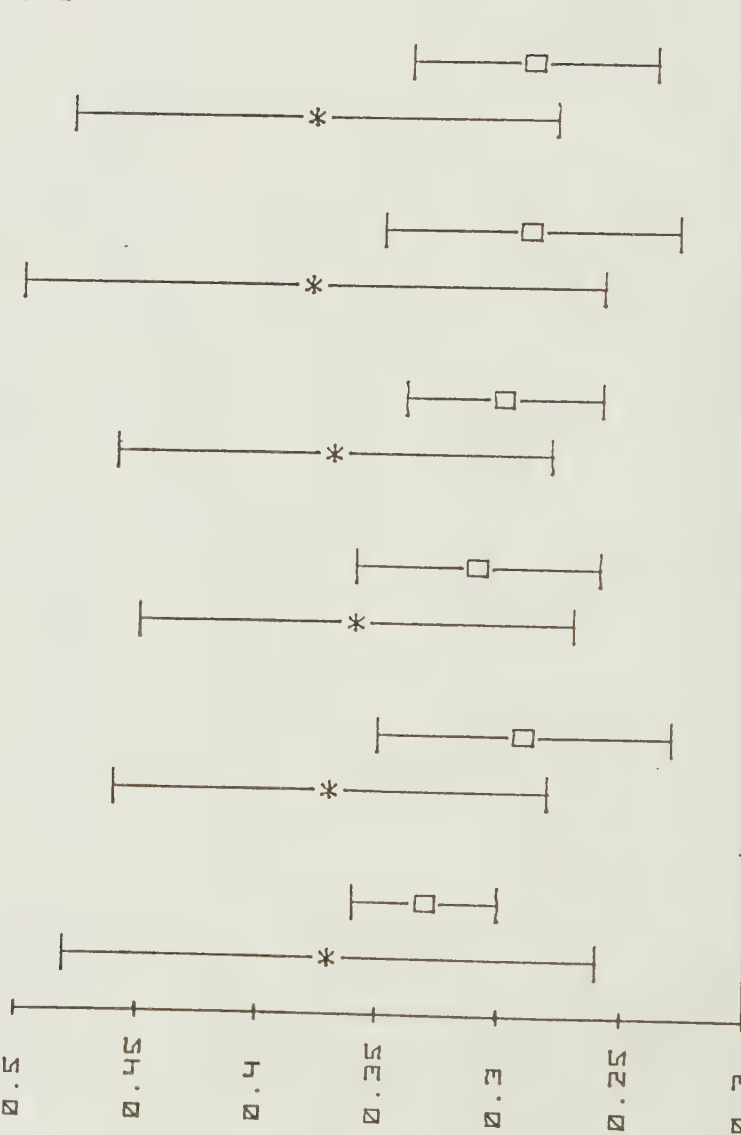
1

*ETHIAZID
DEPIRETANID

1 VORHER
2 1. MONAT
3 2. MONAT
4 3. MONAT
5 4. MONAT
6 NACHHER

- 164 -

ABB. 45



8. DANKSAGUNG

Für die Ermöglichung der Arbeit möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. E. Erdmann, danken. Seine Bereitschaft, mich in das wissenschaftliche Denken und Arbeiten einzuführen sowie seine wertvollen Anregungen und Diskussionsbeiträge weckten bei mir das Engagement für die experimentelle Kardiologie.

Frl. H. Schäffler möchte ich für die Einführung in die Methodik sowie Frl. S. Pollinger für die Unterstützung an dem umfangreichen Versuchsprogramm danken.

Herrn Dr. W. Münzing und Herrn P. Lang, Radiologische Klinik, Klinikum Großhadern, verdanke ich freundlicherweise die Ganzkörperkaliummessungen.

Mein besonderer Dank gilt allen jederzeit bereitwilligen Blutspendern, ohne die diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Die großzügige finanzielle Unterstützung der Firma Cassella - Riedel möchte ich besonders hervorheben.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich am 16. Dezember 1959 in München als erster Sohn des Diplom - Kaufmanns Dr. Wolfgang Theodor Franz und der Lehrerin Rotraut Maria Franz, geb. Langer.

- 1966 - 1970 Grundschule an der Ridlerstraße; München
- 1970 - 1979 Klenze - Gymnasium; München
- 1979 - 1986 Studium der Humanmedizin an der Ludwig -
 Maximilians - Universität; München
- 1981, April Famulatur in der Herzchirurgie am Deutschen
 Herzzentrum, München
 Direktor: Prof.Dr.Sebening
- 1983 - 1986 Doktorarbeit an der Medizinischen Klinik I der
 Ludwig - Maximilians - Universität, Klinikum Großhadern,
 Labor: Professor Erdmann
- 1983, Juli Stipendium der South Africa Foundation für einen
 Famulaturaufenthalt in dem "Homeland" - Kranken-
 haus: Nkonjeni - Hospital, Kwazulu (ZULU - Land)
- 1984 - 1985 Im Rahmen des praktischen Jahres:
- 1.Stipendium der Sociedade Teuto - Brasileiro zur
- a) Ausbildung in Geburtshilfe
 an der Fundacao Faculdade Federal de Ciencias
 Medicas von Porto Alegre
 Direktor: Professor Dr. Pedro Luiz Costa
- b) Ausbildung in Gynäkologie
 am Hospital Universitario von Rio de Janeiro
 Direktor: Professor Dr. Leonardo Sanchez
2. Ausbildung in Innerer Medizin
 an der Medizinischen Klinik I der Ludwig -
 Maximilians - Universität, Klinikum Großhadern
 Direktor: Professor Dr. Gerhard Riecker;
3. Ausbildung in Chirurgie
 am Baragwanath - Hospital von Johannesburg,
 University of Witwatersrand,
 Direktor: Professor Dr. Lawson;
- 1986, Mai Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und
 Approbation

